

La presencia de Ac contra el epítipo compartido no se asocia a medidas de mal pronóstico en la AR. Estudio retrospectivo.

P285

12-05-2023

M. Rusiñol González¹, E. Graell Martín¹, J.F. Delgado de la Poza², Berenguer Llergo³, A.D. Gómez Centeno¹, M. García Manrique de Lara¹, S. García Cirera¹, E. Costa Moya¹, A. Llobell Uriel, A García Pinilla¹, J. Calvet Fontova¹ y J. Gratacos Masmitjà¹.
1. Servicio de Reumatología. HU Parc Taulí de Sabadell.
2. Servicio de laboratorios clínicos. Laboratorio de Inmunología. HU Parc Taulí de Sabadell.
3. Institut d'Investigació i Innovació Parc Taulí (I3PT).

Antecedentes. La Artritis Reumatoide (AR) es una enfermedad autoinmune y sistémica, que presenta una evolución heterogénea entre los pacientes que la padecen. Identificar biomarcadores de dicha evolución es una necesidad no cubierta en la AR. Recientemente, mediante un test de ELISA que usa péptidos del Epítipo Compartido con las argininas (EC-R) o citrulinadas (EC-Cit) y con las lisinas Carbamiladas (EC-Car), hemos demostrado la existencia de Anticuerpos (Ac) contra el epítipo compartido (EC) en la AR¹. El trabajo actual, estudia la asociación entre la presencia de dichos Ac y la evolución de los pacientes.

Objetivo. Estudio de asociación entre la presencia de Ac contra los péptidos del epítipo compartido tanto citrulinado como sin citrulinizar con las características clínicas de los pacientes con AR.

Tabla 1. Se muestra la asociación entre las variables demográficas, tiempos de la enfermedad, tabaquismo, epitopo compartido y de sus polimorfismos, las características clínicas de dicha población (respuesta clínica, la afectación erosiva articular, las manifestaciones extraarticulares y la frecuencia de los tratamientos) y cada uno de los diferentes ELISAS, diseñados con cada uno de los tres polimorfismos del epítipo compartido, expuestos de manera lineal ó ciclada, así como en las secuencias de arginina (R), esto son QKRAA, QRRAA, RRRRAA, en la secuencia Carbamilada (QCar-PRAARA) y en las secuencias citrulinadas (Cit), esto son QKCitAA, QCitCitAA y CitCitCitAA.

	GLOBAL DE PACIENTES (n=174)	QKRAA-lineal (n=13)	QRRAA-lineal (n=32)	RRRAA-lineal (n=23)	QKCitAA-lineal (32)	ACitCitAA-lineal (38)	CitCitCitAA-lineal (n=34)	QCar-PRAA-lineal (n=25)	QKRAA-ciclado (n=15)	QRRAA-ciclado (n=20)	RRRAA-ciclado (n=17)	QKCitAA-ciclado (n=33)	QCitCitAA-ciclado (n=32)	CitCitCitAA-ciclado (n=47)	Factor Reumatoide (93)	Anti-peptid citrulinat ciclic (102)
n (+) / N total de la muestra (%)	-	13/143 (9,1%)	32/143 (22,4%)	23/143 (16,1%)	32/143 (22,4%)	38/143 (26,6%)	34/143 (23,8%)	25/143 (17,5%)	15/143 (10,5%)	20/143 (14,0%)	17/143 (11,9%)	33/143 (23,1%)	32/143 (22,4%)	47/143 (32,9%)	93/143 (68,9%)	102/143 (77,3%)
Hombres (%)	41(26,5%) / 114 (73,5%)	3(23,1%) / 10(76%)	5(15,6%) / 27(84,4%)	3(13,0%) / 20(87,0%)	5(15,6%) / 27(84,4%)	5(13,2%) / 33(86,8%)	6(17,6%) / 28(82,4%)	1(4,0%) / 24(96,0%)	1(6,7%) / 14(93,3%)	4(20,0%) / 16(80,0%)	5(29,4%) / 12(70,6%)	7(21,2%) / 26(78,8%)	5(15,6%) / 27(84,4%)	10(21,3%) / 37(78,7%)	25(26,9%) / 68(73,1%)	27(26,5%) / 75(73,5%)
Edad diagnóstico AR	53,6 (51-57)	57,5 (35-60)	56,4 (47-61)	60,3(56-63)	53,6(44-58)	53,7 (46-60)	54,9 (46-60)	53,9 (44-61)	56,1 (28-69)	56,5 (46- 64)	53,2 (42- 68)	50,9 (44- 58)	52,8 (43-64)	51,5 (44-59)	53,3 (48-57)	53,7 (51-58)
Tiempo demora hasta diagnóstico (años)	0,5 (0,4-0,6)	1,1 (0,6- 2,5)	0,9 (0,3-1,2)	0,9 (0,2- 1,1)	0,6 (0,4-1,1)	0,5 (0,4- 1)	0,6 (0,4-0,1)	0,6 (0,1-0,9)	0,4 (0,2-1,7)	0,7 (0,2-1,5)	0,7 (0,2- 1,3)	0,4 (0,2- 0,9)	0,4 (0,2- 0,7)	0,4 (0,2-0,7)	0,5 (0,4-0,7)	0,5 (0,4-0,7)
Años duración AR	7,4 (6,3-7,9)	8,3 (5,4-12,5)	7,8 (5,4-12,5)	9,2 (5,4-11,7)	7,8 (5,8-12,5)	7,5 (5,8-12,5)	7,2 (5,5-11,7)	7,3 (5,412,9)	8,1 (4,3-13,5)	7,9 (3,4-11,5)	6,7 (2,4-14,5)	7,1 (4,3-11,5)	6,8 (4,3-11,1)	7,1 (5,7-10,5)	7,8 (6,1-10,5)	7,7 (5,8-9,4)
Tabaquismo																
Ex-fumadores y fumadores (%)	88 (50,9%)	4 (41,6%)	16 (53,3%)	8 (38%)	13 (40,6%)	17 (45,9%)	11 (32,3%)	10 (40%)	4 (28,6%)	8 (40%)	8 (57,1%)	18 (54,5%)	14 (33,3%)	21 (44,7%)	46 (52,2%)	54 (55,9%) (p=0,004)
Años de tabaquismo	28,9 (20-33,9)	47,6 (NA-NA)	22,9 (10,9-48)	39,8 (NA-NA)	21,1 (4,9-48)	22,4 (15-48)	20,2 (15-48)	21,1 (10,9-53)	30,9 (NA- NA)	25,7 (NA-NA)	25,5 (NA-NA)	24,2 (20- 48)	22,4(10,9-49,9)	22,5(15-47)	21,1 (15-41)	25,5 (16-32)
HLA																
Epítipo compartido	86 (66,7%)	8 (47,1%)	8 (47,1%)	18 (81,8%) (p=0,036)	19 (52,8%)	24 (57,1%)	21 (50,0%)	16 (80,0%)	10 (66,7%)	12 (54,5%)	11 (64,7%)	22 (56,4%)	21 (56,8%)	34 (69,4%)	63 (74,1%) (p<0,001)	70 (76,1%) (p<0,001)
Serologías Artritis Reumatoide																
Factor Reumatoide	122 (66%)	9 (69,2%)	21 (65,6%)	14 (60,9%)	23 (71,9%)	26 (68,4%)	23 (67,6%)	15 (60,0%)	9 (60,0%)	13 (65,0%)	13 (76,5%)	20 (60,6%)	20 (62,5%)	30 (63,8%)	-	78 (76,5%) (p<0,001)
Anti CCP	136 (75,1%)	10 (76,9%)	26 (83,9%)	20 (87,0%)	24 (75,0%)	30 (78,9%)	24 (70,6%)	19 (76,0%)	13 (86,7%)	14 (70,0%)	15 (93,8%)	23 (71,9%)	24 (77,4%)	32 (69,6%)	81 (88,0%) (p<0,001)	-
Respuesta terapéutica																
FAME clásico / Baja Dosis Glucocorticoide	124 (68%)	8 (61,5%)	24 (75,0%)	17 (73,9%)	20 (62,5%)	24 (63,2%)	22 (64,7%)	20 (80,0%) (p=0,018)	12 (80,0%)	13 (65,0%)	12 (70,6%)	24 (72,7%) (p=0,018)	26(81,2%) (p=0,028)	33 (70,2%)	58 (62,4%)	71 (69,6%)
1ª línea Terapia Avanzada*	42(22,8%)	3 (23,1%)	3 (9,4%)	4 (17,4%)	7 (21,9%)	8 (21,1%)	8 (23,5%)	1 (4,0%)	2 (13,3%)	5 (25,0%)	4 (23,5%)	3 (9,1%)	2 (6,2%)	7 (14,9%)	26 (28,0%)	23 (22,5%)
2ª línea o superior de Terapia Avanzada*	17 (9,2%)	2 (15,4%)	5 (15,6%)	2 (8,7%)	5 (15,6%)	6 (15,8%)	4 (11,8%)	4 (16,0%)	1 (6,7%)	2 (10,0%)	1 (5,9%)	6 (18,2%)	4 (12,5%)	7 (14,9%)	9 (9,7%)	8 (7,8%)
Afectación clínica																
Erosiones articulares	46 (26,9%)	3 (23,1%)	7 (22,6%)	7 (30,4%)	8 (25,0%)	8 (21,1%)	6 (17,6%)	4 (16,0%)	3 (20%)	7 (35,0%)	7 (41,2%)	10 (31,2%)	8 (25,8%)	11 (23,9%)	24 (25,8%)	23 (22,5%)

El "p" valor se muestra solo en aquellos casos que es inferior a 0,05. *Terapia avanzada: anti-TNF alfa (infliximab, etanercept, adalimumab, certolizumab pegol, golimumab), Rituximab, Abatacept, anti-IL6 (Tocilizumab y Sarilumab) e inhibidores de la JAK (Tofacitinib, Baricitinib, Upadacitinib y Filgotinib).

Resultados. Se incluyeron un total de 174 AR (Tabla 1). La presencia de anticuerpos frente a la secuencia QKRAA carbamilada y citrulinada junto a la secuencia QRRAA citrulinada del epítipo compartido (EC) tienen mayor frecuencia de pacientes que continúan en tratamiento con FAME clásico/bajas dosis de glucocorticoides (Tabla 1 y Figura 1). No se observó ninguna asociación entre la presencia de anticuerpos frente a las distintas secuencias del EC y las manifestaciones extra-articulares recogidas (nódulos reumatoides, sd de Sjögren, prótesis articular, afectación columna cervical, osteoporosis, enfermedad inflamatoria intersticial pulmonar, pericarditis, infecciones articulares). Tampoco el Factor Reumatoide (FR) ni los anti-péptidos citrulinados (ACPA) se asociaron a tener manifestaciones extra-articulares. El FR, los ACPA y los anticuerpos frente a la secuencia RRRRAA se encuentran asociadas a la presencia del epítipo compartido (Tabla 1). Ninguno de los anticuerpos frente a las diferentes secuencias del epítipo compartido se han encontrado relacionados con la presencia de FR o ACPA (Tabla 1).

Bibliografía.
Rusiñol M, Graell E, Delgado de la Poza, et al. Abstract P241. RESPUESTA AUTOINMUNE CONTRA LA SECUENCIA DEL EPÍTOPO COMPARTIDO EN ARTRITIS REUMATOIDE Parc Taulí HU. Reumatol Clin. 2022;18 Supl Congr 2:310. (https://www.reumatologiaclinica.org/es-pdf-X1699258X22032190)

Método. Pacientes atendidos en las consultas externas de nuestro centro, que cumplan criterios ACR-EULAR 2010. Realizamos un test ELISA propio utilizando una secuencia peptídica de 15 aminoácidos de las posiciones 65-79 del HLA-DRB1 que contienen las 3 secuencias diferentes del EC (esto es QKRAA, QRRAA y RRRRAA), el EC-R, Cit y Car, sintetizados en forma lineal y cíclica. El corte de positividad se estableció en el punto que obtuvo una especificidad del 90% utilizando una curva ROC obtenida de donantes sanos y AR¹.

El polimorfismo del HLA-DRB1 se analizó a través de un kit de tipificación de oligonucleótidos específicos de dicho gen.

De manera retrospectiva se recogieron de la historia clínica: edad, sexo, tabaquismo, edad de inicio enfermedad, tiempo de demora hasta el inicio del tratamiento, tiempo de evolución de la enfermedad, estatus del FR y anti-CCP, la presencia de erosiones (sí/no), la afectación extra-articular (nódulos reumatoides, Sjögren, prótesis articular, afectación columna cervical, osteoporosis, enfermedad inflamatoria intersticial pulmonar, pericarditis, infecciones articulares) y el uso de fármacos estratificado en tres categorías: FAME clásico / Baja Dosis Glucocorticoide en monoterapia, 1ª línea de Terapia Avanzada (biológicos ó JAK inhibidores), 2ª línea de terapia avanzada (haber fallado a 1 ó mas biológico ó JAK inhibidor).

Asimismo se estratificó a los pacientes según la dificultad de respuesta al tratamiento como: AR Glucocorticoides Solo, AR FAME clásico, AR primer biológico/JAKi, AR difíciles de tratar (2 biológicos/JAKi) y AR muy difíciles de tratar (≥3 biológicos/JAKi).

Las asociaciones entre pares de variables fueron evaluadas con métodos no paramétricos, mediante el test exacto de Fisher (variables categóricas) y el test de Mann-Whitney (variables continuas).

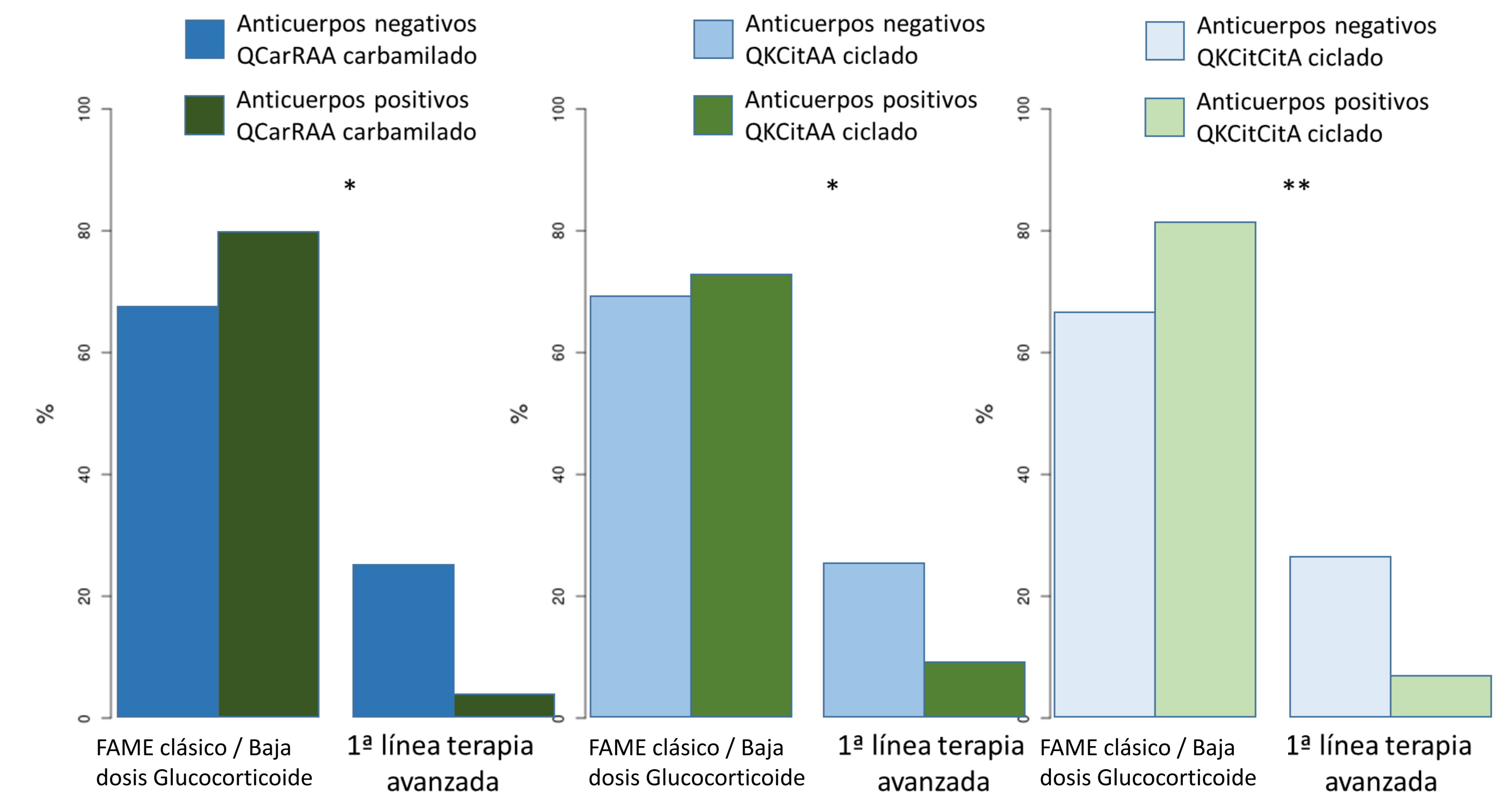


Figura 1. Distribución de pacientes en tratamiento con FAME clásico/Baja Dosis de Glucocorticoide y en 1ª línea de terapia avanzada en función de la presencia de anticuerpos frente al epítipo compartido (EC). Se observa una mayor frecuencia de pacientes con anticuerpos anti-EC en aquellos que muestran una buena respuesta al tratamiento y una menor frecuencia de los mismos en aquellos que son tratados en 1ª línea de terapia avanzada. * p=0,018 **p=0,028

Conclusiones. Los anticuerpos frente al epítipo compartido en nuestra cohorte de estudio se encuentran asociados a una mayor retención de pacientes en tratamiento con FAME clásico / Bajas dosis de glucocorticoides.

Agradecimientos. Este Trabajo ha sido posible gracias a fondos de la Beca FER 2018 y Beca CIR del HU Parc Taulí de Sabadell.