

ISSN 2238-9113**ÁREA TEMÁTICA:** (marque uma das opções)

- COMUNICAÇÃO
- CULTURA
- DIREITOS HUMANOS E JUSTIÇA
- EDUCAÇÃO
- MEIO AMBIENTE
- SAÚDE
- TRABALHO
- TECNOLOGIA

O PAPEL DOS ANTICORPOS ANTI-CCP EM DIFERENTES DOENÇAS AUTOIMUNES

Valeska Mendes Pereira (valeskinha_texas@hotmail.com)**Gabriel Rodrigues Espelho Rossi (gabriel.espelhorossi@gmail.com)****Luiz Gustavo Rachid Fernandes (gustavorachid9@gmail.com)****Fabiana Postiglione Mansani (fpmansani@gmail.com)**

RESUMO: Os anticorpos anti-peptídeo citrulinado cíclico (anti-CCP), inicialmente descritos como fator antiperinuclear (APF) ou anticorpos anti-queratina (AKA), são classicamente descritos como autoanticorpos específicos da artrite reumatoide, inclusive sendo considerados como um dos marcadores sorológicos em seus critérios diagnósticos, elaborados pelo ACR-EULAR em 2010. No entanto, foram publicados pesquisas e relatos de caso demonstrando a ocorrência, em menor prevalência, em outras doenças autoimunes. Ao revisar a literatura médica, não foi encontrado nenhum estudo que reunisse todos os distúrbios autoimunes em que ele já foi avaliado ou descrito, tornando-se, portanto, o objetivo da presente revisão sistemática descrever todos os distúrbios em que o anti-CCP foi estudado. Utilizou-se o descritor “anti-CCP” na base de pesquisa Pubmed. Além da artrite reumatoide, foram encontrados 17 artigos abordando outros distúrbios autoimunes (artrite idiopática juvenil, artrite psoriática, psoríase, lúpus eritematoso sistêmico, esclerose sistêmica, doença de Behçet, síndrome de Sjögren, rhus). Destaca-se a importância de novos estudos serem conduzidos, prospectivos, com grupo-controle, e com significativo número de participantes, a fim de aumentar a evidência dos estudos encontrados.

PALAVRAS-CHAVE: Anti-CCP. Autoanticorpo. Doenças autoimunes. Artrite reumatoide.

Introdução

Em 1964, Nienhuis e Mandema, após terem verificado a ocorrência do fator antinuclear (FAN) no soro de pacientes com lúpus eritematoso sistêmico (LES), artrite reumatoide (AR) e espondilite anquilosante (EA), passaram a inocula-lo em células epiteliais da mucosa oral, e por meio da técnica de fluorescência de Conn, descreveram pela primeira vez o fator antiperinuclear (antiperinuclear factor, APF).

Ao incubar o soro contendo o APF no substrato, e em seguida dispô-lo em camadas com globulina anti-humana – oriunda de coelho – conjugada com isotiocianato de fluoresceína, encontrou-se uma fluorescência citoplasmática “salpicada”. Este fenômeno foi encontrado em algumas células como partículas fluorescentes com diâmetro de 4-7 µm, semelhantes aos anéis de Saturno, e por esta razão, recebeu inicialmente o nome de fator

antiperinuclear. Tratava-se de anticorpos ligados a componentes querato-hialinos presentes na mucosa oral.

O fator estava presente em 48.5% dos pacientes com diagnóstico definitivo de AR (n = 105) e em um paciente com LES (8.3%, n = 12), porém este apresentava grave comprometimento articular. Por fim, neste mesmo estudo, o APF não foi encontrado em pacientes com febre reumática (n = 10), espondilite anquilosante (n = 42) e osteoartrite (n = 21). Estava presente em quatro pacientes (<1%, n = 437) da população controle.

Apresentava uma sensibilidade razoável, porém uma especificidade muito superior quando comparado ao fator reumatoide, para o diagnóstico da AR. Porém não era muito utilizado devido à dificuldade técnica para realizar o exame. Devido a isso, verificou-se a necessidade do desenvolvimento de novas técnicas, por meio de imunofluorescência indireta.

Em 1979, Young *et al.* Descreveu outro grupo de anticorpos específicos da AR, os anticorpos anti-queratina (AKA), ligados a estruturas semelhantes à queratina na camada cornificada do estrato córneo. Tais autoanticorpos poderiam ser facilmente identificados por imunofluorescência indireta.

Sebbag, em 1995, demonstrou que o APF e o AKA tratavam-se do mesmo antígeno, a filagrina – uma proteína epitelial, envolvida na organização do citoesqueleto. Várias subunidades da filagrina resultam da clivagem proteolítica da profilagrina durante a diferenciação de células epiteliais. A profilagrina é inicialmente desfosforilada e cerca de 20% dos resíduos de arginina são convertidos em resíduos neutros de citrulina por meio da peptidilarginina deaminase (família de enzimas cálcio-dependente). Esse processo de modificação translacional acontece durante a apoptose e a diferenciação terminal celular, fenômeno observado tanto em indivíduos hígidos quanto em modelos *in vivo* com artrite induzida. Foi documentado que a conversão em uma proteína que contem a citrulina é essencial para o caráter imunogênico da filagrina. Dessa forma, a filagrina citrulinada é o antígeno ao qual o APF e o AKA se ligavam.

Ensaio por *immunoblotting* e ELISA utilizando como antígeno a filagrina purificada, oriunda da epiderme humana, detectaram anticorpos antifilagrina (AFA) em 42% dos pacientes com AR, com uma especificidade de 99%.⁸ Ao usar a filagrina deaminada recombinante a positividade encontrada foi de 52%.

A sensibilidade e a especificidade do AFA pareciam ser dependentes da técnica de purificação da filagrina e da dificuldade de obter preparações de antígenos com conteúdo reproduzível de citrulina. A solução foi utilizar peptídeos citrulinados de filagrina, mas

verificou-se que o plasma de pacientes com AR apresentava padrões heterogêneos de resposta autoimune.

Ao criar uma combinação de nove variantes de peptídeos citrulinados, encontrou-se uma sensibilidade de 76% e uma especificidade de 96%. O teste foi aperfeiçoado e simplificado, utilizando uma variante cíclica do peptídeo citrulinado, conhecido como o anticorpo anti-peptídeo citrulinado cíclico (anti-CCP). O primeiro anti-CCP apresentou uma sensibilidade em torno de 70% e uma especificidade de 98%.

Em seguida, tais peptídeos citrulinados foram testados em soro de pacientes com AR a fim de identificar mais espécies reativas, resultando, na segunda geração de anticorpos anti-CCP (anti-CCP2).¹¹ Atualmente já se encontram disponíveis gerações mais novas que abrangem um complexo maior de espécies reagentes, como o anti-CCP 3 e o anti-CCP 3.1.

Nota-se que os anticorpos anti-CCP foram e são exaustivamente estudados na fisiopatologia e no diagnóstico da artrite reumatoide. Usualmente, são descritos estudos ou relatos de casos em que eles foram pesquisados ou identificados frente a outras doenças autoimunes.

Objetivos

Aprofundar o conhecimento sobre o anticorpo anti-CCP nas reuniões da Liga Acadêmica de Autoimunidade e descrever todas as doenças autoimunes em que o anti-CCP é encontrado.

Referencial teórico-metodológico

Através da base de dados Medline, foi realizada uma revisão utilizando o descritor “anti-CCP”. Para este estudo foram utilizados trinta e sete artigos nacionais e internacionais.

Resultados

Além da artrite reumatoide, foram encontrados 17 artigos abordando outros distúrbios autoimunes que consideram a participação do anti-CCP, sendo artrite idiopática juvenil, artrite psoriática, psoríase, lúpus eritematoso sistêmico, esclerose sistêmica, doença de Behçet, síndrome de Jögren, rhuus.

Tabela 1. Principais achados da participação do anti-CCP em doenças autoimunes.

Doença Autoimune	Principais achados
Artrite Reumatoide	<ul style="list-style-type: none"> - Sensibilidade: 70-75% - Especificidade: 95% - Passou a ser considerado um marcador sorológico nos critérios diagnósticos do ACR-EULAR - Útil na avaliação inicial da doença - Marcador de progressão e prognóstico - Associado a maior risco de doença cardiovascular
Artrite Idiopática Juvenil	<ul style="list-style-type: none"> - Prevalência: 14.3 a 24.1% - Início precoce da doença - Maior escore de dano articular
Artrite Psoriática	<ul style="list-style-type: none"> - Prevalência: 9.72 a 12.5% - Poliartrite simétrica, artrite erosiva, maior uso de agentes biológicos - Ponto de corte <i>overlap AP-AR</i>: 11.6 U/mL - 4 entre 5 estudos encontraram, em geral, títulos mais baixos
Psoríase	Não há registro de ocorrência de anti-CCP em paciente com psoríase cutânea sem artrite
Lúpus Eritematoso Sistêmico	<ul style="list-style-type: none"> - Prevalência: 6.7-27.3%, mais frequente em pacientes com comprometimento poliarticular - Títulos mais altos correlacionam-se com artrite erosiva - Poliartrite de mãos - Títulos < 1.25 U/mL tem 82.2% de sensibilidade e 90.6% de especificidade para o diagnóstico de LES
Esclerose Sistêmica	<ul style="list-style-type: none"> - O anti-CCP nos dois estudos foi utilizado para diagnosticar AR concomitante - Prevalência: 10-12%
Doença de Behçet	<ul style="list-style-type: none"> - Prevalência: 2.2 a 3.7% - Também pode ser utilizado para detectar a concomitância de AR
Síndrome de Sjögren	<ul style="list-style-type: none"> - Forma primária: prevalência de 6.9 a 9.4% - Na presença da forma secundária com AR, o anti-CCP foi encontrado em 80% dos pacientes
<i>Rhupus</i>	- Prevalência de 75% (ressalta-se o $n = 4$)

Considerações Finais

Nota-se que além de ser um anticorpo específico da artrite reumatoide, o antiCCP pode ser encontrado em diversas doenças autoimunes. Também se percebe que todas as doenças em que ele foi descrito há o comprometimento articular, por vezes poliarticular. Em algumas doenças, ele foi associado à doença erosiva e a pior prognóstico. No entanto, é necessário que mais estudos sejam feitos, envolvendo não só as doenças que foram citadas neste trabalho, mas também outras doenças autoimunes, para determinar qual o papel em sua fisiopatologia.

Referências

1. Aho K, Palosuo T, Lukka M, Kurki P, Isomaki H, Kautiainen H et al. **Anti-fillagrin antibodies in recent-onset arthritis.** Scand J Rheumatol 1999; 28:113-6.
2. Boekel MAM, Vossenaar ER, van de Hoogen FHJ, van Venrooij WJ. **Autoantibody systems in rheumatoid arthritis: specificity, sensitivity and diagnostic value.** Arth Res 2002; 4:87-93.
3. Hayashi N, Kumagai S, Onuma K, Uto K, Sugiyama D, Saegusa J et al. **Comparison of nine second- and third-generation anti-cyclic citrullinated peptide antibody assays for the diagnosis of rheumatoid arthritis.** Nihon Rinsho Meneki Gakkai Kaishi 2013; 36(2):104-14.
4. Herold M, Boeser V, Ruesse E, Klotz W. **Anti-CCP: history and usefulness.** Clin Dev Immunol 2005; 12(2):131-5.
5. Mota LMH, Cruz BA, Brenol CV, Pereira IA, Fronza LSR, Bertolo MB et al. **Consenso da Sociedade Brasileira de Reumatologia 2011 para o diagnóstico e avaliação inicial da artrite reumatoide.** Rev Bras Reumatol 2011; 51(3):199-219.
6. Nienhuis RLF, Mandema E. **A new serum factor in patients with rheumatoid arthritis and the antiperinuclear factor.** Ann Rheum Dis 1964; 24:302-5.
7. Sebbag M, Simon M, Vincent C, Masson-Bessiere C, Girbal E, Duriex JJ et al. **The antiperinuclear factor and the so-called antikeratin antibodies are the same rheumatoid arthritis-specific autoantibodies.** J Clin Investig 1995; 95:2672-9.
8. Scekanez Z, Szabó Z, Zeher M, Soós L, Dankó K, Horváth I et al. **Superior performance of the CCP 3.1 test compared to CCP2 and MCV in the rheumatoid factor-negative RA population.** Immunol Res 2013; 56(2-3):439-43.

9. Schlekens GA, de Bong BAW, van den Hoogen FHJ, van de Putte LBA. **Citrulline3 is an essential constituent of antigenic determinants recognized by rheumatoid arthritis-specific autoantibodies.** J Clin Invest 1998; 101:273-81.
10. van Venrooij WJ, Pruijijn GJ. **Citrullination: a small change for a protein with great consequences for rheumatoid arthritis.** Arthritis Res 2000; 2(4):249-51.
11. Vincent C, Simon M, Sebbag M, GirbalNeuhauser E, Durieux JJ, Cantagrel A et al. **Immunoblotting detection of autoantibodies to human epidermis filagrin: a new diagnostic test for rheumatoid arthritis.** J Rheumatol 1998; 25:838-46.
12. Vossenaar ER, Venrooij WJ. **Anti-CCP antibodies, a specific marker for (early) rheumatoid arthritis.** Clin Appl Immunol Rev 4:239-62.
13. Young BVJJ, Mallaya RK, Leslie RDG, Clark CJM, Hamblin TJ. **Antikeratin antibodies in rheumatoid arthritis.** Br J Med 1979; 2:97-9.