

LAVORO ORIGINALE

Prevalenza degli anticorpi anti-peptide ciclico citrullinato (anti-CCP) nella sclerosi sistemica*

Prevalence of anti-CCP antibodies in systemic sclerosis

M. Marrone¹, A. Chialà¹, M. Tampoia², F. Iannone¹, L. Raho¹, M. Covelli¹, V. Grattagliano¹,
N. Pansini², G. Lapadula¹

¹DIMIMP, Sezione di Reumatologia, ²U.O. Patologia Clinica I; Università di Bari

SUMMARY

Joint involvement in systemic sclerosis (SSc) commonly occurs as arthralgias, while a true arthritis is less frequent. The most common arthritis developing in SSc is rheumatoid arthritis (RA) and its diagnosis may be misled by concomitant joint contracture or tendon sheath involvement due to SSc. Anti-citrullinated cyclic peptide (CCP) antibodies are an emerging tool to diagnose RA and have shown to be more specific than rheumatoid factor.

We assessed the prevalence of anti-CCP antibodies in SSc patients and evaluated their sensitivity and specificity for associated RA. Searching for RF and anti-CCP antibodies and joint examination were carried out in sixty consecutive SSc patients. Hands and feet standard x-rays were performed in patients complaining with arthralgia and/or arthritis. Six out of sixty (10%) SSc patients had RA according to 1987 ARA revised criteria. Anti-CCP were detected in 5 patients (sensitivity 83%) and RF was present in all RA patients (sensitivity 100%).

However, anti-CCP antibodies had a much higher specificity (94%) than RF (41%) for RA. Our study suggests that anti-CCP antibodies are a useful test to identify patients with SSc having also RA. This is crucial in the management of SSc because may allow an adequate therapy of RA and prevent further joint damage in patients who already have a poor quality of life.

Reumatismo, 2007; 59(1):20-24

INTRODUZIONE

La Sclerosi sistemica (SSc) è una malattia a patogenesi immunomediata caratterizzata da un alterato "remodeling" del tessuto connettivo con eccessiva deposizione di collagene ed altri componenti della matrice extracellulare a carico di cute ed organi interni (1). Accanto al coinvolgimento cutaneo e sistemico è presente un coinvolgimento articolare che si manifesta essenzialmente con artralgie e tenovaginiti fibro-adesive e meno frequentemente con artriti. All'esame radiologico si possono rilevare riduzione della rima articolare,

osteoporosi iuxta-articolare, anchilosi ed erosioni simili a quelle che si riscontrano nell'artrite reumatoide (AR) (2).

A livello isto-patologico, si riscontra una sinovite caratterizzata da infiltrati infiammatori diffusi o di aggregati e presenza, sulla sua superficie, di depositi di fibrina, responsabile degli sfregamenti tendinei e che non esita nella formazione del panno sinoviale.

I tendini possono presentarsi di consistenza aumentata, soprattutto a livello della superficie volare dei polsi. Secondo Le Roy (3), i pazienti con SSc possono sviluppare una vera AR e in tale situazione si realizza una sindrome da sovrapposizione SSc-AR con conseguenze prognostiche e strategie terapeutiche ovviamente differenti. Appare evidente quanto sia importante identificare lo sviluppo di un'AR in corso di SSc prima che si instaurino le sequele e le deformità tipiche della poliartrite erosiva.

Negli ultimi anni si sta affermando l'uso degli an-

*Lavoro premiato al XLII Congresso SIR, Verona 2005

Indirizzo per la corrispondenza:

Prof. Giovanni Lapadula

DIMIMP - Sezione di Reumatologia, Padiglione V. Chini

P.zza G. Cesare 11, 70124 Bari

E-mail: g.lapadula@reumbari.uniba.it

ticorpi anti peptide ciclico citrullinato (anti-CCP) nella diagnosi di artrite reumatoide, essendo stata dimostrata una loro maggiore specificità rispetto al fattore reumatoide (FR) (3). Tale anticorpo può essere rilevato nel siero sino a cinque anni prima dell'insorgenza dell'artrite erosiva (4), sembra di avere una correlazione con lo score radiologico di danno articolare (5) e il suo titolo varia in funzione della risposta terapeutica del paziente (6). Recentemente, è stata segnalata la presenza di anti-CCP nei pazienti affetti da SSc ed AR suggerendo che la ricerca di tali autoanticorpi sia di ausilio nella diagnosi di AR associata a SSc (7). Nel nostro studio abbiamo valutato la presenza ed il significato clinico degli anti-CCP nella SSc.

MATERIALI E METODI

Lo studio è stato condotto da settembre 2004 a luglio 2005.

Sono stati arruolati 60 pazienti affetti da SSc, la cui diagnosi rispondeva ai criteri di Le Roy (2). I pazienti sono stati classificati, in base all'estensione della sclerosi cutanea, in pazienti affetti dalla forma "cutanea diffusa" e in pazienti affetti dalla forma "cutanea limitata".

In ogni paziente è stata effettuata una valutazione clinica, di laboratorio e, nel caso di artralgie o artrite, una radiografia delle mani e dei piedi. I pazienti con diagnosi di AR soddisfacevano i criteri ARA del 1987 (8).

In ogni paziente sono stati dosati VES, PCR, ANA, anti-DNA, anti-ENA, anti-CCP e il FR. Gli ANA sono stati ricercati mediante immunofluorescenza indiretta (IF) su cellule Hep2, gli anti-DNA mediante IF su Crithidia L, gli ENA sono stati dosati mediante ELISA.

Gli anti-CCP sono stati dosati utilizzando la metodica immunoenzimatica con antigene di II generazione (Immunoscan, RA, Eurodiagnostica), completamente automatizzata su analizzatore ETIMAX (DiaSorin) con valore di cut-off di 25 µ/ml. Il FR è stato dosato con metodica nefelometrica con valore di cut-off di 15 µ/ml.

RISULTATI

Sono stati arruolati 60 pazienti con SSc, 57 donne e 3 uomini, con un'età media di anni 50,05 (range 29-86) e una durata media di malattia di 7,5 anni. Nella tabella I sono riassunte le caratteristiche cli-

Tabella I - Caratteristiche cliniche e laboratoristiche dei pazienti.

| | SSc limitata (52 pz) | SSc diffusa (8 pz) |
|-----------------------|-------------------------|-----------------------|
| Età media (aa) | 47,18 | 55,62 |
| Durata media malattia | 6,75 (0,5-43) | 9,37 (3-15) |
| Sesso (F/M) | 49/3 | 8/0 |
| PCR (vn<0,5 mg/dl) | 0,975 (0,1-3) | 0,6 (0,1-0,9) |
| VES (mm/1h) | 38 (4-97) | 22 (5-29) |
| ANA | 51 (98%) | 8 (100%) |
| ACA | 14 (26,9 %) | 0 (0%) |
| Scl70 | 27 (51,9%) | 7 (87,5%) |

niche dei pazienti. I pazienti con SSc limitata erano 52 mentre quelli con forma diffusa 8. La positività degli ANA si è evidenziata in tutti i pazienti ad eccezione di uno, avente la forma cutanea limitata. Il 26,9% dei pazienti con SSc limitata sono risultati essere positivi agli anticentromero (ACA), mentre nessun paziente avente la SSc diffusa presentava gli ACA. Infine il 51,9% dei pazienti con SSc limitata e l'87,5% dei pazienti con SSc diffusa era positivo per gli Scl70.

Otto pazienti (13,3%) hanno riferito artralgie mentre 11 pazienti (18,3%) hanno presentato un'artrite e di questi 6 (10%) risultavano affetti da AR. I restanti 5 pazienti presentavano una mono/oligoartrite non differenziata; nessun paziente mostrava segni di entesoartrite.

Gli anti-CCP erano presenti in 8 pazienti ed hanno mostrato una sensibilità dell'83,3% ed una specificità del 94,4% per l'AR. Come mostrato in figura 1, il valore medio del titolo degli anti-CCP rilevato nei pazienti con l'AR era $666,9 \pm 543$, mentre nei restanti pazienti senza artrite $359,3 \pm 535$. Il FR, presente in 54 pazienti, ha mostrato una sensibilità del 100% ed una specificità del 40,7% per l'AR. Il valore medio del titolo del FR rilevato nei pazienti con SSc-AR era $99,4 \pm 104$, mentre nei restanti pazienti $51,3 \pm 46,2$ (Fig. 2).

Nella tabella II sono sintetizzate le caratteristiche dei pazienti con SSc ed impegno articolare distinto in funzione della presenza di artralgie o artriti indipendentemente dalla diagnosi di AR. Otto pazienti (5 con SSc limitata e 3 con SSc diffusa) hanno lamentato artralgie e di questi 4 avevano il FR e solo 1 paziente gli anti-CCP. I pazienti con artrite erano 11 (10 con SSc limitata e 1 con SSc dif-

Figura 1 - Titolo degli anti-CCP nei pazienti SSc con e senza AR (media \pm DS). Il valore medio del titolo degli anti-CCP, nei pazienti rispondenti ai criteri ARA per l'AR, è $666,9 \pm 543$, mentre nei restanti pazienti $359,3 \pm 535$.

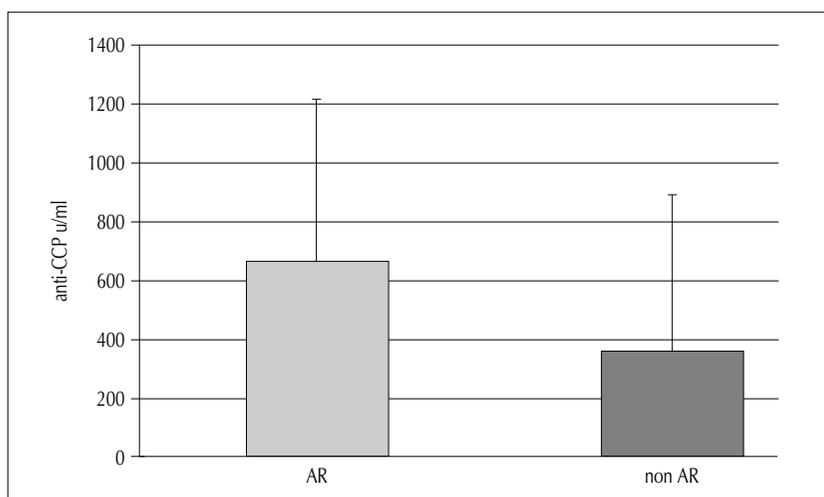
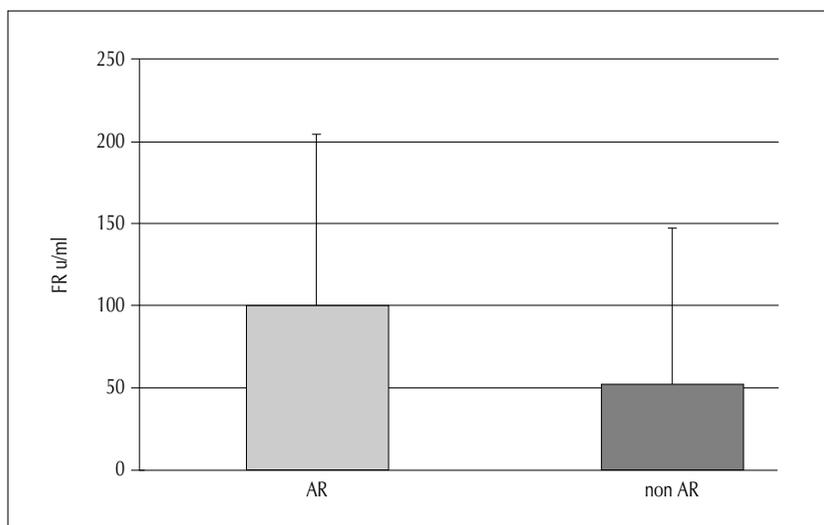


Figura 2 - Titolo del FR nei pazienti SSc con e senza AR (media \pm DS). Il valore medio del titolo del FR, nei pazienti rispondenti ai criteri ARA per l'AR, è $99,4 \pm 104$, mentre nei restanti pazienti $51,3 \pm 46,2$.



fusa) e di questi 9 presentavano il FR e 5 gli anti-CCP.

Nella tabella III sono illustrate le caratteristiche dei 6 pazienti SSc con AR associata. Tutti i pazienti con AR presentavano una SSc limitata e tra questi

si è riscontrata una positività dell'83,3% per gli anti-CCP e per gli anti Scl 70.

Nella tabella IV sono considerate le caratteristiche cliniche, sierologiche e radiologiche di tutti i pazienti anti-CCP positivi.

Tabella II - Caratteristiche dei pazienti SSc con impegno articolare.

| | Artralgie | Artriti |
|-------------------|-----------|------------|
| SSc limitata (52) | 5 (10,9%) | 10 (19,2%) |
| SSc diffusa (8) | 3 (37,5%) | 1 (12,5%) |
| Anti-CCP (6) | 1 (12,5%) | 5 (45,4%) |
| FR (13) | 4 (50%) | 9 (81,8%) |

Tabella III - Caratteristiche dei 6 pazienti SSc con AR.

| | SSc Limitata | SSc Diffusa |
|-------------|--------------|-------------|
| Anti CCP | 5 (83,3%) | 0 (0%) |
| FR | 6 (100%) | 0 (0%) |
| Anti SCL 70 | 5 (83,3%) | 0 (0%) |
| ACA | 0 (0%) | 0 (0%) |

Tabella IV - Caratteristiche cliniche, sierologiche e radiologiche dei pazienti SSC anti-CCP positivi.

| | <i>Sc170</i> | <i>Anti-CCP</i> | <i>FR</i> | <i>PCR (mg/dl)</i> | <i>VES (mm/1h)</i> | <i>Manifestazioni articolari</i> | <i>Anomalie radiologiche</i> |
|------|--------------|-----------------|-----------|--------------------|--------------------|----------------------------------|------------------------------|
| Pz 1 | pres | 810 | 61,7 | 0,1 | 4 | Artrite simmetrica | Erosioni |
| Pz 2 | ass | 789 | 284 | 0,2 | 24 | Artrite simmetrica | Erosioni |
| Pz 3 | pres | 56 | 58,3 | 2,6 | 59 | Artrite simmetrica | Erosioni |
| Pz 4 | pres | 1436 | 64 | 2,5 | 50 | Artrite simmetrica | Erosioni |
| Pz 5 | pres | 242 | 29 | 1 | 5 | Artrite simmetrica | Erosioni |
| Pz 6 | ass | 34 | 38,5 | 1 | 61 | Artralgie | Assenza di anomalie |
| Pz 7 | pres | 977 | 15,3 | 2,9 | 97 | No manifestazioni | Assenza di anomalie |
| Pz 8 | pres | 65 | 67,7 | 0,2 | 21 | No manifestazioni | Assenza di anomalie |

Gli anti-CCP erano anche presenti in due pazienti (nella paziente 7 a titolo elevato) senza coinvolgimento articolare, clinico e radiologico. Nel monitoraggio ad 1 anno non sono state apprezzate variazioni cliniche rilevanti pur persistendo la presenza degli anti-CCP a titolo invariato.

DISCUSSIONE

I pazienti con SSc possono presentare artralgie/artriti con una frequenza variabile, espressione di un coinvolgimento flogistico articolare proprio della SSc o indice di una vera AR associata.

Tale distinzione è di fondamentale importanza non solo ai fini diagnostici, ma soprattutto in senso prognostico.

La coesistenza di un'AR ad evoluzione erosiva costituisce indubbiamente un fattore peggiorativo per la qualità della vita del paziente con SSc e necessita un'accurata rivalutazione del programma terapeutico. Data la scarsa specificità del FR, la ricerca degli anti-CCP potrebbe essere di ausilio nell'identificare o predire i pazienti con SSc e AR associata.

Nel presente studio l'AR era presente nel 10% di 60 pazienti con SSc, percentuale analoga a quella riferita in letteratura (7).

Gli anti-CCP erano presenti nel 13,3% dei pazienti ed hanno mostrato essere di gran lunga più specifici del FR, sebbene meno sensibili, per l'AR, in sintonia con quanto già riportato in letteratura (7, 9). La ricerca degli anti-CCP si conferma un test valido per la conferma di diagnosi di AR (9), e pertanto andrebbe effettuato in tutti i pazienti con SSc

che presentano un impegno articolare in quanto, una sua positività, può contribuire alla definizione diagnostica di AR e condizionare una strategia terapeutica.

Mentre tali risultati erano attesi, un dato di estremo interesse dal punto di vista speculativo è la presenza degli anti-CCP, in 3 pazienti senza AR, e di questi uno solo lamentava modeste artralgie in apparenza aspecifiche.

Dopo un anno di follow-up è stata confermata la presenza degli anti-CCP a titolo analogo, in assenza di variazioni cliniche. L'ulteriore monitoraggio clinico potrebbe confermare il significato predittivo degli anti-CCP in tali pazienti, tenendo conto gli anti-CCP possono essere presenti sino a cinque anni prima dell'insorgenza dell'AR (3), o svelare ulteriori significati di tali autoanticorpi.

Il nostro studio appare globalmente interessante soprattutto in considerazione del fatto che in letteratura è soltanto segnalata la possibilità che pazienti con SSc possano avere erosioni articolari o una diagnosi di Sindrome da Overlap.

La sensazione che ne deriva è che, in realtà, la sindrome da Overlap è un'opportunità diagnostica relativamente frequente e che deve essere presa in esame in pazienti con SSc ed artrite. Inoltre si può rilevare come tale possibilità si realizza, più frequentemente, in pazienti anti Sc170 positivi, che come è noto, è un marker di una maggior compromissione sistemica.

Tuttavia, per l'importanza prognostica e terapeutica che una Sindrome da Overlap SSc-AR rappresenta, i nostri dati necessitano ulteriore conferma con una più ampia casistica ed un follow-up prolungato.

RIASSUNTO

Nella sclerosi sistemica (SSc) il coinvolgimento articolare si manifesta solitamente sotto forma di artralgie e meno frequentemente si rileva una poliartrite. Tra queste, la poliartrite più frequente è indubbiamente l'artrite reumatoide (AR) e la sua diagnosi può risultare difficoltosa per le concomitanti contratture e tenovaginiti fibroadesive proprie della SSc. Recentemente, la ricerca degli anticorpi anti-peptide ciclico citrullinato (anti-CCP) si sta rivelando un test di estrema utilità nella diagnosi di AR per la quale gli anti-CCP hanno mostrato una maggiore specificità del fattore reumatoide (FR). In questo studio abbiamo valutato la prevalenza degli anti-CCP e del FR nei pazienti con SSc e la loro sensibilità e specificità per la diagnosi di AR associata. Sei pazienti (10%) avevano l'AR diagnosticata secondo i criteri ARA del 1987. Gli anticorpi anti-CCP erano presenti in 5 pazienti (sensibilità 83%), mentre il FR è stato rilevato in tutti i pazienti con AR (sensibilità 100%). Di contro, gli anticorpi anti-CCP mostravano una specificità (94%) di gran lunga maggiore del FR (41%) per l'AR. Il nostro studio conferma che anche in caso di AR associata alla SSc, la presenza degli anti-CCP rappresenta un notevole supporto alla diagnosi di AR. Ciò appare cruciale nella gestione globale della SSc, in quanto una diagnosi tempestiva di AR permette una terapia adeguata che consente di prevenire ulteriori deformità in pazienti con una qualità della vita già compromessa.

Parole chiave - Artrite reumatoide, fattore reumatoide, sclerodermia, anti-CCP.

Key words - *Rheumatoid arthritis, rheumatoid factor, scleroderma, anti-CCP.*

BIBLIOGRAFIA

1. Tirri G, Valentini G. Sclerosi Sistemica. In: Carcassi U. Trattato di Reumatologia 1993; Vol II: 1205-42.
2. Medsger TA. Progressive systemic sclerosis: skeletal muscle involvement. *Clin Rheum* 1979; 5: 103-13.
3. Le Roy EC, Black C, Fleischmajer R, Jablonska S, Krieg T, Medsger TA Jr, et al. Scleroderma (systemic sclerosis): classification, subset and pathogenesis. *J Rheumatol* 1988; 15: 202-5.
4. Meyer O, La barre C, Dougados M, Goupille PH, Cantagrel A, Dubois A, et al. Anticitrullinated protein/peptide antibody assay in early rheumatoid arthritis for predicting five year radiographic damage. *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 120-6.
5. Kroot EJ, De Jong BA, Van Leeuwen MA, Swinkels H, Van den Hoogen FH, Van't Hof M, et al. The prognostic value of anti-cyclic citrullinate peptide antibody in patients with recent-onset rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2000; 43: 1831-5.
6. Aotsuka S, Okawa-Takatsuji M, Nagatani K, Kano T, Nakajima K, Ito K, Mimori A. A retrospective study of the fluctuation in serum levels of anti-cyclic citrullinated peptide antibody in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheum* 2005; 23: 475-81.
7. Ingegnoli F, Galbiati V, Zeni S, Meani L, Zahalkova L, Lubatti C, et al. Use of antibodies recognizing cyclic citrullinated peptide in the differential diagnosis of joint in systemic sclerosis. *Clin. Rheumat* in press.
8. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of Rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988; 31: 315-24.
9. Schellekens GA, Visser H, De Jong BAW, van den Hoogen FH, Hazes JM, Breedveld FC, et al. The diagnostic properties of rheumatoid arthritis antibodies recognizing a cyclic citrullinated peptide. *Arthritis Rheum* 2000; 43: 155-63.