



Biomarcadores en la artritis reumatoide

Raimon Sanmartí* y José A. Gómez-Puerta

Unidad de Artritis, Servicio de Reumatología, Hospital Clínic de Barcelona, Barcelona, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 27 de octubre de 2010

Aceptado el 30 de octubre de 2010

On-line el 5 de marzo de 2011

Palabras clave:

Biomarcadores

Artritis reumatoide

Diagnóstico

Anticuerpos frente a péptidos/proteínas

citrulinados

Pronóstico

Destrucción articular

R E S U M E N

La búsqueda de biomarcadores en la artritis reumatoide (AR) ha sido objeto de interesantes investigaciones en los últimos años, aunque no siempre los resultados han sido relevantes. Se han estudiado múltiples biomarcadores en distintas localizaciones: marcadores solubles en sangre, orina y líquido sinovial o en el propio tejido sinovial, de distinta naturaleza: autoanticuerpos, marcadores genéticos, del «remodelado articular» y de diferentes medidas de desenlace: marcadores de diagnóstico y de pronóstico (destrucción articular, discapacidad, ausencia de remisión, mortalidad, respuesta al tratamiento antirreumático, etc.). En el presente artículo sólo se van a revisar las investigaciones sobre biomarcadores solubles, fundamentalmente en suero, relacionados con el diagnóstico y la destrucción articular en la AR.

© 2010 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Biomarkers in rheumatoid arthritis

A B S T R A C T

The search for biomarkers in rheumatoid arthritis (RA) has been the object of interesting research in the past few years, although results have not always been relevant. Several biomarkers, from several different locations (blood, urine, synovial fluid, synovial tissue) and of different nature (autoantibodies, genetic markers, joint remodeling markers), and related to different outcomes, diagnostic and prognostic markers (joint destruction, disability, lack of remission, mortality, response to anti-rheumatic treatment, etc.) have been studied. The present article reviews research only on soluble biomarkers, mainly those in serum, related to the diagnosis and joint destruction in RA.

© 2010 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Biomarcadores de diagnóstico en la artritis reumatoide

En los criterios diagnósticos o de clasificación de la AR que se han venido utilizando hasta la actualidad (criterios ACR 1987) sólo se incluye un biomarcador que es el factor reumatoide (FR). Este anticuerpo dirigido contra la fracción constante de la inmunoglobulina G se descubrió hace ya más de 50 años y ha constituido un elemento importante para el clínico como ayuda diagnóstica y marcador pronóstico en la AR. No obstante, su relativa falta de especificidad ha condicionado su uso e interpretación en la práctica clínica. Sin duda, el principal y más importante avance en el descubrimiento de nuevos biomarcadores en la AR han sido los denominados anticuerpos frente a péptidos/proteínas citrulinados (ACPA), que para algunos

autores serían los verdaderos «factores reumatoides»¹, por su gran especificidad, mucho más elevada que la del FR, aunque no sean patognomónicos de la enfermedad. Los ACPA presentan se presentan hoy en día como los autoanticuerpos con un mejor balance sensibilidad/especificidad para el diagnóstico de la AR².

La importancia de los ACPA como marcadores diagnósticos queda bien reflejada en los recientemente consensuados nuevos criterios de clasificación ACR/EULAR de la AR³, que no vamos a detallar pues son objeto de revisión en otro capítulo de la presente monografía. En estos nuevos criterios aparecen, en comparación con los de la ACR de 1987, además de los reactantes de fase aguda (PCR y VSG), los ACPA, situándose a un nivel equiparable al del FR. Diferentes estudios han demostrado la gran utilidad de los ACPA como marcadores predictivos de evolución o diagnóstico de AR en aquellos pacientes que se presentan en las consultas o clínicas de artritis de inicio como artritis indiferenciadas o inclasificables. El mejor ejemplo viene representado por un estudio holandés donde

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: sanmarti@clinic.ub.es (R. Sanmartí).

Tabla 1
Sensibilidad y especificidad de autoanticuerpos en el suero de pacientes con artritis reumatoide según diferentes estudios^a

Autoanticuerpos	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)
Factor reumatoide	65-80%	85%
Anti-péptidos citrulinados	60-80%	95-98%
Anti-RA33	30-35%	96%
Anti-colágeno tipo II	30%	NE
Anti-GPI	15-64%	70%
Anti-BiP	63-73%	65-99%
Anti-calpastatina	5-83%	96%
Anti-ro (SSA)	3-15%	NE
Antifosfolipídicos/anticardiolipina	12-48%	NE
ANCA	0-70%	NE

ANCA: anticuerpos frente a citoplasma de neutrófilos; BiP: *endoplasmic reticulum chaperone binding proteina*; GPI: glucosa-6-fosfato isomerasa; NE: no evaluado.

^a Tomado de Sanmartí et al².

de 318 pacientes con artritis indiferenciadas (de una muestra total de 936 artritis de inicio) el 93% de los que tenían ACPA positivos fueron finalmente diagnosticados de AR por sólo el 25% de los que fueron ACPA negativos en un seguimiento de 3 años. La razón de probabilidad para el diagnóstico de AR en los ACPA positivos frente a los negativos fue de 16,7⁴.

En cuanto al papel diagnóstico de los ACPA en la AR, revisaremos tres aspectos que pueden tener interés para la práctica clínica.

Sensibilidad y especificidad de los anticuerpos frente a péptidos/proteínas citrulinados

La sensibilidad de los ACPA en los diferentes estudios suele ser similar al FR (tabla 1), identificando aproximadamente a unas dos terceras partes de los pacientes con AR. No obstante, existen ciertas discrepancias entre los diferentes estudios que, en muchas ocasiones, se relacionan con el tipo de población estudiada. Así, en los pacientes con AR evolucionada, la sensibilidad suele ser mayor (más del 65%), mientras que en las series de AR de inicio suele ser inferior, del orden del 50-60%⁵. Posiblemente esta circunstancia refleja que en las AR evolucionadas el diagnóstico de AR es más consistente y que se trata posiblemente de los casos más graves, ya los ACPA identifican esta población con mayor destrucción articular. Existe una notable asociación entre los ACPA y el FR, ya que la frecuencia de ACPA es mayor en la AR FR+ que la que tiene el FR-. En un estudio realizado por nuestro grupo, la frecuencia de ACPA (medidos a través de dos técnicas distintas) en las AR FR+ fue del 83-88%, mientras que en las AR FR- fue del 40-54%. Esta última cifra indica que el porcentaje actual de verdaderos seronegativos (FR y ACPA negativos) se reduce considerablemente y se situaría alrededor del 10-15% de nuestros pacientes con AR⁶.

Los ACPA son, sin duda, los marcadores serológicos más específicos de la AR, con una especificidad del 98-99% en algunos estudios. Cabe resaltar no obstante que estas especificidades tan altas se obtienen cuando la población con AR se compara con población sana; es decir sólo el 1-2% de los individuos sanos tienen ACPA. No obstante, la especificidad, aun siendo muy alta, es algo inferior cuando se compara con pacientes con otras enfermedades reumáticas que pueden considerarse en el diagnóstico diferencial de la AR, como es el caso de la artritis psoriásica, el lupus eritematoso sistémico (LES), el síndrome de Sjögren y otras enfermedades sistémicas. Así, por ejemplo, el 7,6% de pacientes con LES tiene ACPA positivos en un estudio de nuestro grupo⁷ y otros estudios encuentran un porcentaje similar, no superior al 10%, en la población con artritis psoriásica⁸ o síndrome de Sjögren⁹. Llama la atención que en estos pacientes la frecuencia de poliartrosis suele ser superior que en los que no presentan ACPA⁹, y queda la duda en algunos casos de si se trata de la coexistencia de dos enfermedades o que los ACPA serían marcadores de artritis en estas poblaciones. Los ACPA,

Tabla 2
Prevalencia y media de los niveles de ACPA (anti-CCP2) en pacientes con AR y en 4 poblaciones control.

	N.º total	N.º positivos (%)	Media (DE)
Artritis reumatoide	322	238 (72)	842 (605)
Lupus eritematoso sistémico	119	9 (7,5)	205 (305)
Virus de la hepatitis C	84	1 (1)	46
Artritis psoriásica	133	4 (3)	120 (84)
Donante sanos	307	6 (2)	67 (37)

Tomado de Sanmartí et al⁷.

en cambio, son casi siempre negativos en pacientes con infección crónica por el virus de la hepatitis C, una de las entidades que más frecuentemente ocasiona un «falso FR» positivo⁷.

Importancia de los niveles (concentraciones) de anticuerpos frente a péptidos/proteínas citrulinados

No sólo la presencia o ausencia de ACPA puede tener un interés diagnóstico en la AR, sino que los niveles pueden ser también importantes. Esta circunstancia quedaría reflejada claramente en los nuevos criterios de la AR (ACR/EULAR 2010), donde se considera que los niveles altos de FR y ACPA ponderan más (3 puntos) que los niveles bajos (2 puntos)³. El punto de corte que separa niveles positivos bajos de positivos altos se ha establecido, creemos que de manera bastante empírica, en el triple del punto de corte que separa los valores positivos de los negativos³. Cuando analizamos en nuestra población⁷, las concentraciones de ACPA en los pacientes ACPA positivos de pacientes sin AR pudimos comprobar cómo en estas poblaciones (individuos sanos, LES, artritis psoriásica y hepatitis C) no sólo la frecuencia de ACPA era muy inferior a la AR, sino que las concentraciones de ACPA eran también claramente inferiores a las de los pacientes con AR (tabla 2).

Sólo existe una entidad donde la frecuencia y las concentraciones de ACPA son similares a los de la AR, que es el reumatismo palindrómico (RP)¹⁰. Es bien conocido que el RP puede ser una forma de presentación de la AR, ya que muchos pacientes acaban desarrollando esta enfermedad durante el seguimiento¹¹; en este sentido, los pacientes ACPA tendrían una mayor predisposición a esta evolución. No obstante, no es menos cierto que muchos de los pacientes con RP y niveles altos de ACPA son seguidos en nuestra consulta sin haber desarrollado una artritis persistente después de varios años de seguimiento. Es por este motivo que se podría considerar esta entidad como una forma frustrada de AR en muchos casos¹⁰. A nivel práctico, consideramos que en los pacientes con clínica compatible con RP pero que no presentan ACPA debe aumentarse la sospecha de otras formas de artritis intermitente de presentación clínica similar, como una enfermedad de Whipple u otras enteropatías inflamatorias¹¹. En este sentido, es interesante la reciente observación de una mayor frecuencia de mutaciones en el gen de la fiebre mediterránea familiar en nuestros pacientes con RP y ACPA negativos¹².

Métodos de determinación de los anticuerpos frente a péptidos/proteínas citrulinados

Existen diferentes métodos de determinación de ACPA, la mayoría utilizan una prueba de enzimoimmunoensayo sobre un sustrato antigénico de péptidos cíclicos citrulinados de segunda generación: los denominados CCP2¹³. Estos péptidos citrulinados se obtienen de manera sintética y no tienen homología conocida con ninguna proteína humana. Son los más utilizados en la práctica clínica, con un nivel de sensibilidad superior a la obtenida con los CCP1, donde la secuencia peptídica corresponde a la flagrina humana. Existen diferentes casas comerciales que utilizan la prueba de ELISA para CCP2, con una muy buena correlación entre ellos, sin que existan

discrepancias notables¹⁴. Con el objeto de incrementar la sensibilidad de estas pruebas y explicar mejor el papel patogénico de los ACPA, se ha estudiado la presencia de anticuerpos frente a péptidos citrulinados, naturales o sintéticos, de proteínas humanas que están presentes en la sinovial reumatoide, como la fibrina⁷ o la vimentina¹⁵ o formar parte de proteínas bacterianas como la enolasa¹⁶. El estudio con estos sustratos antigénicos es muy relevante desde el punto de vista de investigación, con el objeto de conocer mejor el péptido o péptidos causantes de esta inmunogenicidad tan característica de la AR, pero aportan relativas pocas ventajas sustanciales a la prueba del CCP2 en la práctica clínica. Así, parece que los anticuerpos anti-vimentina citrulinada se correlacionan en parte con la actividad inflamatoria¹⁵, los anticuerpos antienolasa, aunque poco sensibles, son los que más se asociarían a los alelos HLA que conforman el epítipo reumatoide¹⁶, y los anticuerpos antifibrina humana podrían aumentar el valor pronóstico en cuanto a progresión radiológica de la enfermedad⁷.

En conclusión, los ACPA representan el principal avance en el terreno de los biomarcadores en la AR, ya no sólo considerando su interés diagnóstico, sino también su interés en la clasificación de dos grupos de pacientes con poliartritis que, aunque los llamemos AR por su forma de presentación clínica inicial similar, en realidad las formas ACPA positivas se comportan de manera totalmente distinta de las ACPA negativas, tanto desde el punto de vista genético (asociación con HLA-DR, PTPN22), epidemiológico (asociación con tabaquismo), de evolución clínica (mayor progresión de daño estructural) o de comorbilidades (mayor número de complicaciones cardiovasculares y mortalidad). Es por ello que algunos autores sugieren que en realidad se trata de dos entidades distintas¹⁷.

Biomarcadores pronósticos de destrucción articular en la artritis reumatoide

El estudio de biomarcadores pronósticos de progresión de la enfermedad, centrados básicamente en el daño estructural/destrucción articular de la enfermedad, ha sido fruto de múltiples investigaciones que, en general, han dado resultados bastantes homogéneos. La mayoría de los estudios identifican claramente algunos factores que presentes al inicio de la enfermedad determinan una peor evolución radiológica (más daño estructural) durante el seguimiento, con independencia del tratamiento efectuado. Dentro de estos factores se incluiría el género (mujeres), una mayor actividad inflamatoria inicial (medida por índices clínicos o reactantes de fase aguda), la presencia de daño radiológico previo y la presencia de autoanticuerpos (FR y ACPA). De hecho, éstos son los factores de mal pronóstico que se incluyen en las recientes recomendaciones EULAR para determinar el uso de una terapia más intensiva, incluida el uso de biológicos en los pacientes con AR¹⁸. Cabe recordar, no obstante, que estos factores y otros que aparecen en otros estudios (genotipo HLA, nivel educativo, etc.) operan básicamente en series de pacientes con AR tratadas con fármacos antirreumáticos modificadores de enfermedad de naturaleza química (metotrexato, salazopirina, leflunomida, etc.) pero no tanto en pacientes que reciben terapia biológica anti-factor de necrosis tumoral, donde la relevancia de estos factores se vería disminuida por el notable efecto de estos fármacos sobre la destrucción articular¹⁹.

No es objeto de este capítulo tratar de la relevancia de los autoanticuerpos (FR y ACPA) sobre la progresión radiológica en la AR, ya que es un hecho bien conocido y existen interesantes estudios sobre el particular que confirman su interés pronóstico. En algunos de ellos se observa que el papel pronóstico de los ACPA es superior al del FR²⁰ y que no sólo su presencia, sino también los niveles, tienen implicaciones pronósticas²¹. Así pues, nos centraremos de forma exclusiva en los biomarcadores solubles, que se

Tabla 3

Estratificación (escala numérica de 0-10) según el poder de evidencia en la revisión sistemática de la literatura de acuerdo con el daño estructural que refleja cada biomarcador según OMERACT^a

	Media (DE)	Rango
CTX-II	6,5 (1,2)	4-8
MMP3	4,5 (1,2)	2-6
RANKL	3,2 (1,2)	1-5
OPG	2,8 (1,3)	0-5
CTX-I	3,8 (1,3)	2-7

^a Tomado de Syversen et al²³.

pueden determinar en sangre y/o orina, de moléculas presentes en la articulación reumatoide y que estarían implicadas en el metabolismo y el proceso de degradación del cartílago y hueso subcondral, lo que denominaríamos biomarcadores del «remodelado» articular.

El grupo OMERACT ha intentado desarrollar unos criterios de validación de distintos biomarcadores solubles que puedan ser útiles para pronosticar el daño articular en la AR y la espondiloartritis²². Dichos criterios deberían cumplir los requisitos clave de validez, discriminación y viabilidad. Un grupo de expertos utilizando la metodología Delphi propuso unos criterios provisionales para estos biomarcadores y posteriormente, en un análisis pormenorizado de la bibliografía médica, que incluía un total de 111 artículos, identificó un total de cinco posibles biomarcadores de destrucción articular en la AR, a los que, sobre la base de la evidencia científica, les dio un «ranking» de mayor a menor relevancia (tabla 3). Estos biomarcadores son: telopéptido carboxiterminal del colágeno tipo II (CTX-II) como marcador de degradación del cartílago hialino; metaloproteínasa III (MMP3) como enzima expresada en el cartílago y sinovial con importantes efectos en la degradación de la matriz extracelular del cartílago; RANKL, ligando del receptor activador del factor nuclear kappa B, como marcador de actividad osteoclástica; osteoprotegerina, inhibidor natural del RANKL, y el telopéptido carboxiterminal del colágeno tipo I (CTX-I), como marcador de destrucción o remodelado óseo. Los autores, si bien destacan que algunos estudios muestran que su determinación en suero y/o orina pueden proporcionar información sobre la destrucción articular en la AR, no aportarían ventajas sustanciales y definitivas para que se puedan aplicar en la práctica diaria y mucho menos sustituir al estudio radiológico²³. Un claro ejemplo de la discordancia entre diferentes estudios son los resultados dispares que se observan en dos estudios prospectivos y metodológicamente correctos en los que se analizan distintos biomarcadores solubles del remodelado articular en la AR. En uno de ellos se concluye que algunos de los marcadores bioquímicos, como el MMP3, CTX-II, los niveles de piridolina o de COMP (proteína oligomérica de la matriz), tanto a nivel basal o como valores integrados en el tiempo, son marcadores fiables de destrucción articular en la AR después de 2 años de seguimiento; su significación pronóstica sería, además, claramente superior a la observada con marcadores clásicos, como la PCR o el FR²⁴. De forma totalmente contraria, Syversen et al²⁵ no encuentran ningún biomarcador soluble que sea predictor de destrucción articular a los 5 y 10 años de seguimiento, mientras que sí lo serían los reactantes de fase aguda, como la PCR o la VSG. Únicamente encuentran una asociación débil con los niveles séricos de CTX-I. Dicha asociación con CTX-I y también con CTX-II se observa también en otro estudio de este mismo grupo²⁶, aunque los autores concluyen nuevamente que estas determinaciones serían poco útiles a nivel individual, ya que la considerable superposición de valores entre los pacientes que progresan y no progresan limitaría su uso en la práctica clínica. Por otra parte, en este mismo estudio se comprueba que algunos de estos biomarcadores, como es el caso de la MMP3, serían marcadores de inflamación sinovial más que de destrucción articular, al observarse su estrecha correlación con el edema óseo y la sinovitis valorada por resonancia magnética²⁶.

Además de los cinco biomarcadores solubles propuestos por el grupo OMERACT, existen estudios con otras moléculas, dos de las cuales merecerían una especial consideración, como la ya mencionada COMP y la calprotectina.

La COMP es una glucoproteína pentamérica de la matriz extracelular del cartílago, que se considera un marcador específico del *turnover* del cartílago articular: posteriormente, se ha visto que no sólo se expresa en cartílago hialino, sino también a nivel de membrana sinovial, hueso y tendones²⁷. Se ha estudiado específicamente en la artrosis y está considerado como un biomarcador de mayor destrucción articular y mayor progresión de la artrosis de grandes articulaciones²⁸. En la AR se ha visto que carece de valor diagnóstico y que no se correlaciona con los parámetros inflamatorios; también se ha asociado a mayor progresión de la artritis de grandes articulaciones²⁹, aunque podríamos concluir que los resultados son discordantes entre los distintos estudios y que, en todo caso, la magnitud del efecto sería muy moderada.

La calprotectina es una proteína presente en grandes cantidades en el citosol de neutrófilos/monocitos y que se expresa en la sinovial a nivel de la unión cartílago/pannus, localización donde se inicia el proceso erosivo en la AR³⁰. Los niveles de calprotectina se correlacionan con parámetros inflamatorios y se encuentra en altas concentraciones en el líquido sinovial de pacientes con AR en comparación con la artrosis. Las concentraciones son más elevadas en pacientes con AR y autoanticuerpos (FR/ACPA) positivos. A pesar de esta asociación con marcadores clásicos de mayor destrucción articular (actividad inflamatoria, autoanticuerpos), un estudio longitudinal reciente encuentra que es un biomarcador independiente de progresión radiológica en AR después de 10 años de seguimiento³¹. No obstante, faltan más estudios para conocer si podría ser de utilidad en la práctica clínica en un futuro próximo.

En conclusión, del estudio de los biomarcadores de destrucción articular en la AR pone de manifiesto que estamos todavía lejos de descubrir el o los biomarcadores ideales que puedan utilizarse en nuestra práctica clínica. Aparte de los marcadores clásicos, como los reactantes de fase aguda o los autoanticuerpos (FR y especialmente ACPA), los marcadores del remodelado articular, aunque objeto de múltiples estudios que sin duda continuarán en el futuro, han aportado hasta ahora una información insuficiente o poco relevante.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Van Venrooij WJ, Vossenaar ER, Zendman AJ. Anti-CCP antibodies: the new rheumatoid factor in the serology of rheumatoid arthritis. *Autoimmun Rev.* 2004;3 Suppl1:S17-9.
- Sanmartí R, Hernández MV, Gómez-Puerta JA, Graell E, Cañete JD. Serum autoantibodies in rheumatoid arthritis. In *J Adv Rheumatol.* 2008;6:47-52.
- Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham 3rd CO, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum.* 2010;62:2569-81.
- Van Gaalen FA, Linn-Rasker SP, Van Venrooij WJ, De Jong BA, Breedveld FC, Verweij CL, et al. Autoantibodies to cyclic citrullinated peptides predict progression to rheumatoid arthritis in patients with undifferentiated arthritis: a prospective cohort study. *Arthritis Rheum.* 2004;50:709-15.
- Whiting PF, Smidt N, Sterne JA, Harbord R, Burton A, Burke M, et al. Systematic review: accuracy of anti-citrullinated peptide antibodies for diagnosing rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med.* 2010;152:456-64.
- Gómez-Puerta JA, Ruiz-Esquivel V, Hernández MV, Gómara MJ, Ramírez J, Cañete JD, et al. Characterization of seronegative rheumatoid arthritis according to 3 different antibodies: rheumatoid factor, anti-cyclic citrullinated peptide and anti-chimeric fibrin/filaggrin citrullinated synthetic peptide antibodies. *Ann Rheum Dis.* 2010;69 Suppl 3:676.
- Sanmartí R, Graell E, Perez ML, Ercilla G, Viñas O, Gómez-Puerta JA, et al. Diagnostic and prognostic value of antibodies against chimeric fibrin/filaggrin citrullinated synthetic peptides in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2009;11:R135.
- Alenius GM, Berglin E, Rantapää Dahlqvist S. Antibodies against cyclic citrullinated peptide (CCP) in psoriatic patients with or without joint inflammation. *Ann Rheum Dis.* 2006;65:398-400.
- Gottenberg JE, Mignot S, Nicaise-Rolland P, Cohen-Solal J, Aucouturier F, Goetz J, et al. Prevalence of anti-cyclic citrullinated peptide and anti-keratin antibodies in patients with primary Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis.* 2005;64:114-7.
- Salvador G, Gomez A, Vinas O, Ercilla G, Canete JD, Munoz-Gomez J, Sanmartí R. Prevalence and clinical significance of anti-cyclic citrullinated peptide and anti-keratin antibodies in palindromic rheumatism. An abortive form of rheumatoid arthritis? *Rheumatology (Oxford).* 2003;42:972-5.
- Sanmartí R, Cañete JD, Salvador G. Palindromic rheumatism and other relapsing arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2004;18:647-61.
- Cañete JD, Arostegui JI, Queiró R, Gratacós J, Hernández MV, Larrosa M, et al. An unexpectedly high frequency of MEFV mutations in patients with anti-citrullinated protein antibody-negative palindromic rheumatism. *Arthritis Rheum.* 2007;56:2784-8.
- Aggarwal R, Liao K, Nair R, Ringold S, Costenbader KH. Anti-citrullinated peptide antibody assays and their role in the diagnosis of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2009;61:1472-83.
- Fernández-Suárez A, Reneses S, Wichmann I, Criado R, Núñez A. Efficacy of three ELISA measurements of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies in the early diagnosis of rheumatoid arthritis. *Clin Chem Lab Med.* 2005;43:1234-9.
- Mathsson L, Mullazehi M, Wick MC, Sjöberg O, Van Vollenhoven R, Klareskog L, et al. Antibodies against citrullinated vimentin in rheumatoid arthritis: higher sensitivity and extended prognostic value concerning future radiographic progression as compared with antibodies against cyclic citrullinated peptides. *Arthritis Rheum.* 2008;58:36-45.
- Snir O, Widhe M, Hermansson M, Von Spee C, Lindberg J, Hensen S, et al. Antibodies to several citrullinated antigens are enriched in the joints of rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Rheum.* 2010;62:44-52.
- Klareskog L, Catrina AI, Paget S. Rheumatoid arthritis. *Lancet.* 2009;373:659-72.
- Smolen JS, Landewé R, Breedveld FC, Dougados M, Emery P, Gaujoux-Viala C. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs. *Ann Rheum Dis.* 2010;69:964-75.
- Smolen JS, Van Der Heijde DM, St Clair EW, Emery P, Bathon JM, Keystone E, et al. Predictors of joint damage in patients with early rheumatoid arthritis treated with high-dose methotrexate with or without concomitant infliximab: results from the ASPIRE trial. *Arthritis Rheum.* 2006;54:702-10.
- Meyer O, Labarre C, Dougados M, Goupille P, Cantagrel A, Dubois A, et al. Anti-citrullinated protein/peptide antibody assays in early rheumatoid arthritis for predicting five year radiographic damage. *Ann Rheum Dis.* 2003;62:120-6.
- Syversen SW, Gaarder PI, Goll GL, Ødegård S, Haavardsholm EA, Mowinckel P, et al. High anti-cyclic citrullinated peptide levels and an algorithm of four variables predict radiographic progression in patients with rheumatoid arthritis: results from a 10-year longitudinal study. *Ann Rheum Dis.* 2008;67:212-7.
- Maksymowych WP, Fitzgerald O, Wells GA, Gladman DD, Landewé R, Ostergaard M, et al. Proposal for levels of evidence schema for validation of a soluble biomarker reflecting damage endpoints in rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis, and recommendations for study design. *J Rheumatol.* 2009;36:1792-9.
- Syversen SW, Landewé R, Van der Heijde D, Bathon JM, Boers M, Bykerk VP, et al. Testing of the OMERACT 8 draft validation criteria for a soluble biomarker reflecting structural damage in rheumatoid arthritis: a systematic literature search on 5 candidate biomarkers. *J Rheumatol.* 2009;36:1769-84.
- Young-Min S, Cawston T, Marshall N, Coody D, Christgau S, Saxne T, et al. Biomarkers predict radiographic progression in early rheumatoid arthritis and perform well compared with traditional markers. *Arthritis Rheum.* 2007;56:3236-47.
- Syversen SW, Goll GL, Van der Heijde D, Landewé R, Gaarder PI, Ødegård S, et al. Cartilage and bone biomarkers in rheumatoid arthritis: prediction of 10-year radiographic progression. *J Rheumatol.* 2009;36:266-72.
- Syversen SW, Haavardsholm EA, Bøyesen P, Goll GL, Okkenhaug C, Gaarder PI, et al. Biomarkers in early rheumatoid arthritis: longitudinal associations with inflammation and joint destruction measured by magnetic resonance imaging and conventional radiographs. *Ann Rheum Dis.* 2010;69:845-50.
- Tseng S, Reddi AH, Di Cesare PE. Cartilage oligomeric matrix protein (COMP): a biomarker of arthritis. *Biomark Insights.* 2009;4:33-44.
- Vilím V, Olejárová M, Macháček S, Gatterová J, Kraus VB, Pavelka K. Serum levels of cartilage oligomeric matrix protein (COMP) correlate with radiographic progression of knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage.* 2002;10:707-13.
- Wollheim FA, Eberhardt KB, Johnson U, Saxne T. HLA DRB1* typing and cartilage oligomeric matrix protein (COMP) as predictors of joint destruction in recent-onset rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol.* 1997;36:847-9.
- Youssef P, Roth J, Frosch M, Costello P, Fitzgerald O, Sorg C, et al. Expression of myeloid related proteins (MRP) 8 and 14 and the MRP8/14 heterodimer in rheumatoid arthritis synovial membrane. *J Rheumatol.* 1999;26:2523-8.
- Ødegård S, Syversen SW, Landewé R, Van der Heijde D, Uhlig T, Mowinckel P, et al. Calprotectin (a major S100 leucocyte protein) predicts 10-year radiographic progression in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2010;69:150-4.