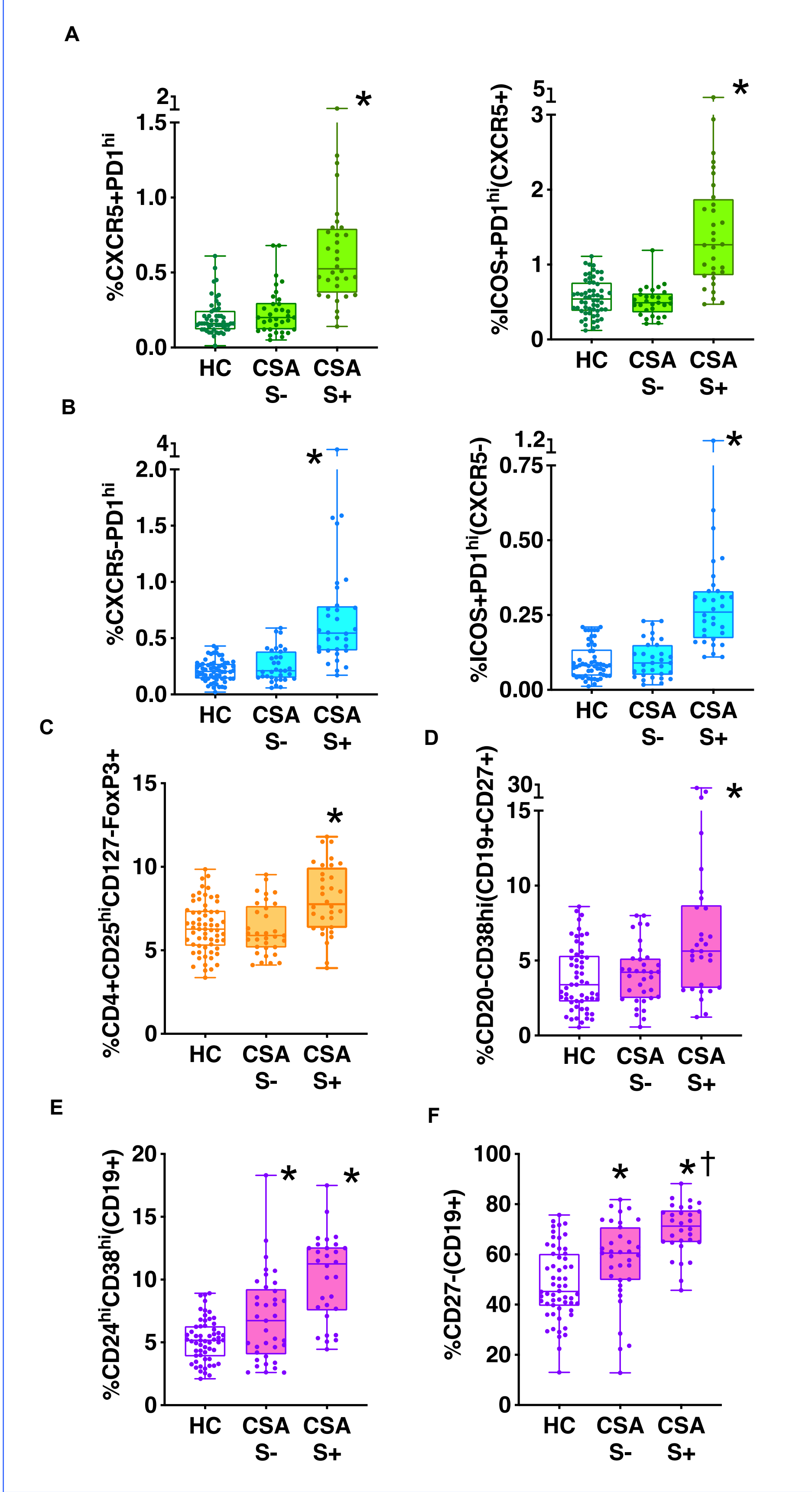


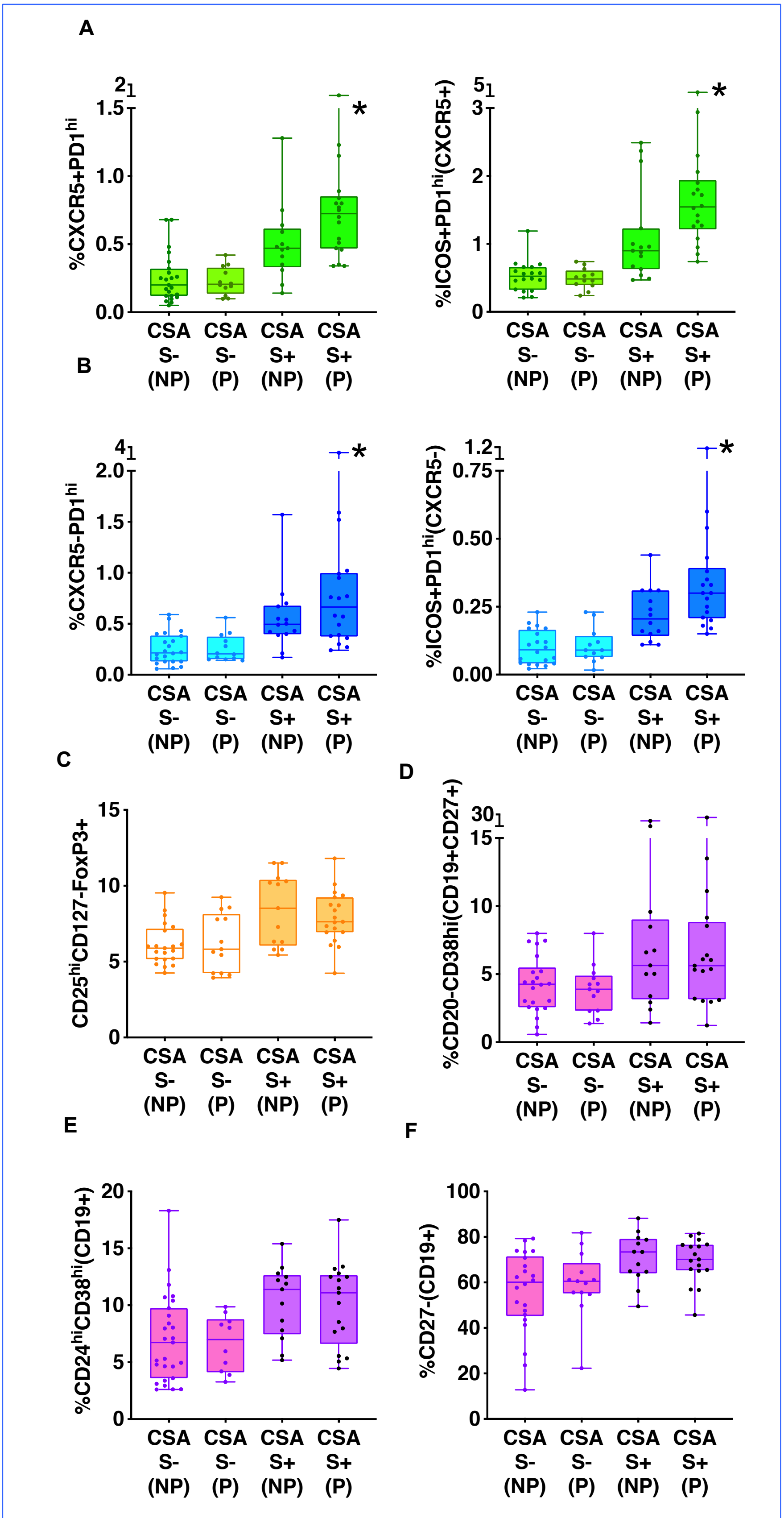
Mariana Gutiérrez-Riart, Beatriz Nieto Carvalhal, Laura Nuño, Alejandro Villalba, Irene Monjo, Diana Peiteado, Marta Novella, Sara García Carazo, María Eugenia Miranda Carús  
Hospital La Paz, Reumatología - IdiPAZ, Madrid.

**ANTECEDENTES:** Los pacientes con artritis reumatoide (AR) muestran frecuencias alteradas de subpoblaciones de linfocitos T y B circulantes, pero existe escasa información sobre el perfil de estas poblaciones celulares en sujetos con artralgias sospechosas de progresar a AR (artralgias clínicamente sospechosas, CSA), especialmente en el subgrupo de CSA seronegativas. **OBJETIVO:** Estudiar el inmunofenotipo de los linfocitos T y B circulantes en pacientes con CSA. **MÉTODOS:** Este es un estudio prospectivo no intervencional en pacientes con CSA (definición EULAR). El estudio fue aprobado por el CEIM del Hospital La Paz. Inmediatamente después de la evaluación inicial, se extrajo sangre periférica de cada paciente y de un control sano (HC) pareado para edad y sexo, tras obtener consentimiento informado por escrito según la declaración de Helsinki. Las células mononucleares aisladas mediante gradiente de Ficoll se examinaron por citometría de flujo. Posteriormente, los pacientes fueron seguidos clínicamente hasta el inicio de la AR o, alternativamente, durante un máximo de 36 meses.

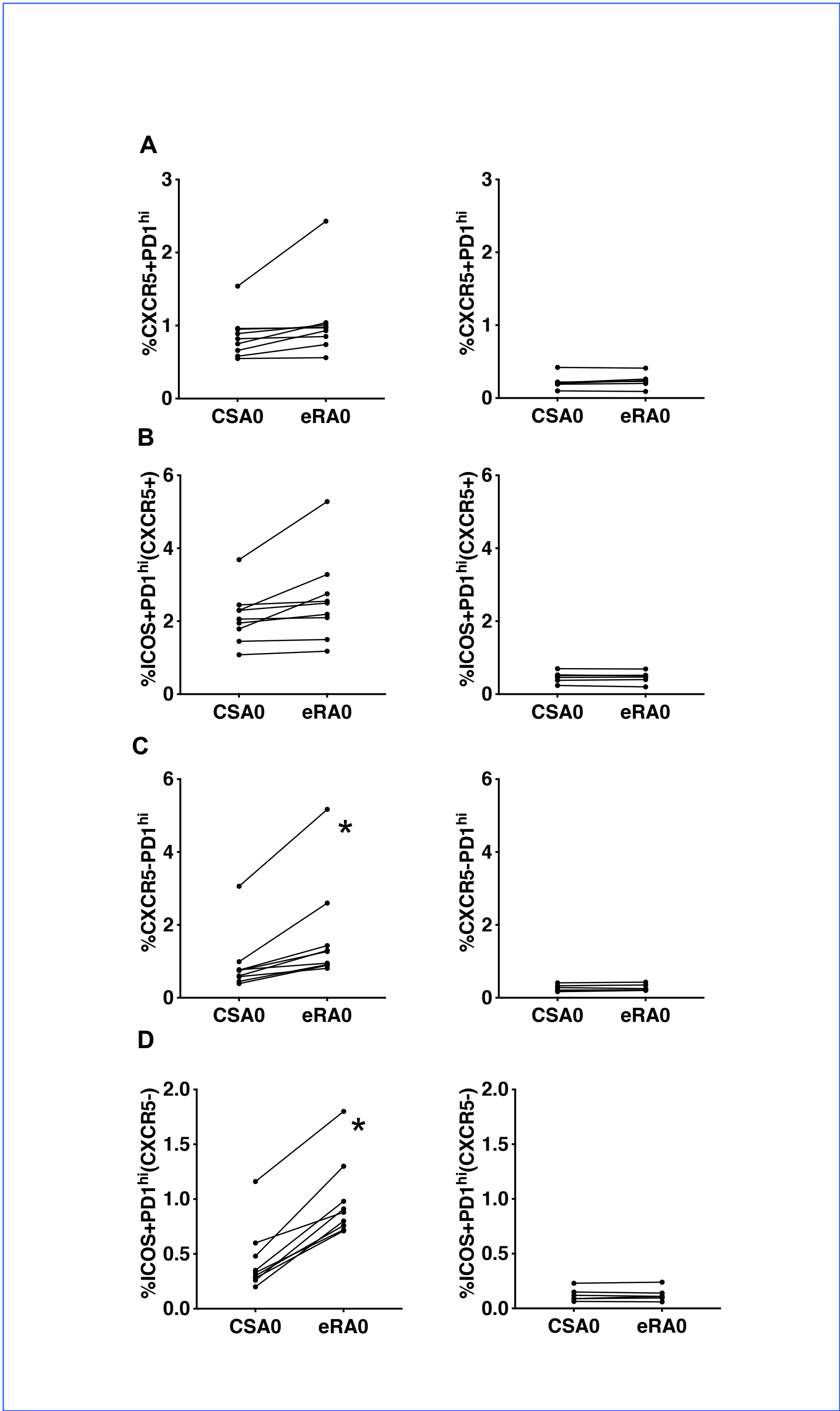
**RESULTADOS:** Los pacientes con ACS seropositivos (FR y/o ACPA+) (n = 32) pero no con ACS seronegativas (n = 37) mostraron frecuencias basales expandidas de células circulantes CD4+CXCR5+PD-1hi Tfh (cTfh), CD4+CXCR5+PD-1hi ICOS+ (ICOS+cTfh), CD4+CXCR5-PD-1hi Tph (cTph), CD4+CXCR5-PD-1hi ICOS+ (ICOS+cTph), CD4+CD127-CD25+FoxP3+ Treg (cTreg) y plasmablastos CD19+CD27+CD20-CD38hi (Plbl). Además, tanto los pacientes seropositivos como los seronegativos con CSA mostraron mayores frecuencias basales de células B maduras naïve (cMatN) circulantes CD19+CD24loCD38lo y células B transicionales (cTrB) CD19+CD24hiCD38hi. 18 de los 32 pacientes con CSA seropositivos y 15 de los 37 con CSA seronegativas, desarrollaron artritis clínicamente detectable. Todos los progresores seropositivos cumplieron criterios ACR2010 de clasificación de AR. Entre los 15 progresores seronegativos, 12 cumplieron criterios ACR 2010 para AR, uno desarrolló artritis indiferenciada y dos desarrollaron espondiloartritis. Curiosamente, las frecuencias de células cTfh, ICOS+cTfh, cTph, ICOS+cTph y plasmablastos fueron significativamente más altas en los pacientes seropositivos con CSA que progresaron a AR clínicamente detectable, en comparación con los que no lo hicieron. Por el contrario, las frecuencias de células cTreg, cTrB y cMatN no fueron diferentes en los progresores seropositivos frente a los no progresores. Además, las frecuencias de estas subpoblaciones de células T y B circulantes no fueron diferentes en los progresores seronegativos con CSA frente a los no progresores. En los progresores seropositivos, se observó un aumento significativo adicional en la frecuencia de células cTph y de ICOS+cTfh, mientras que las frecuencias de células cTfh, e ICOS+ cTfh experimentaron escasa variación.



**Fig 1.** Los pacientes con CSA seropositivos (CSA/S+) pero no los pacientes con CSA seronegativas (CSA/S-), mostraron frecuencias basales aumentadas de células circulantes CD4+CXCR5+PD-1hi Tfh (cTfh) e ICOS+cTfh (A), CD4+CXCR5-PD-1hi Tph (cTph) e ICOS+cTph (B), CD4+CD127-CD25+FoxP3+ Treg (C) y plasmablastos CD19+CD27+CD20-CD38hi (D). Además, tanto los pacientes seropositivos como los seronegativos con CSA mostraron mayores frecuencias basales de linfocitos B transicionales CD19+CD24hiCD38hi (cTrB) (E) y células B naïve circulantes CD19+CD27-(F).



**Fig 2.** Frecuencia de subpoblaciones de linfocitos T y B en pacientes con ACS seropositivos (CSA/S+) y seronegativas (CSA/S-), progresores (P) y no progresores (NP). Las frecuencias de células cTfh e ICOS+cTfh (A), cTph, e ICOS+cTph (B) fueron significativamente más altas en los pacientes con CSA/S+ que progresaron a AR clínicamente detectable, en comparación con los que no lo hicieron. Por el contrario, las frecuencias de células cTreg, plasmablastos, cTrB y células B naïve no fueron diferentes en los progresores seropositivos frente a los no progresores (C-F). Además, las frecuencias de estas subpoblaciones de células T y B circulantes no fueron diferentes en los progresores seronegativos con ACS frente a los no progresores (A-F).



**Fig 3.** Frecuencia de Tfh (A), Tfh ICOS+ (B), Tph (C) y Tph ICOS+ (D) en la visita basal de pacientes con CSA (CSA0), y en el momento de la detección inicial de evolución a AR (eRA0). Los gráficos de la izquierda muestran datos de CSA seropositivos (n=9) y los gráficos de la derecha muestran datos de CSA seronegativas (n=6).

Se puede observar que los progresores CSA seropositivos, experimentaron un aumento significativo adicional en la frecuencia de células cTph y cTphICOS+ en el momento del inicio de la AR.

En los progresores CSA seronegativos ninguna de estas subpoblaciones se modificó significativamente al inicio de la AR

### CONCLUSIÓN

- En pacientes con CSA, tanto en sujetos seropositivos como seronegativos, se observa una alteración del perfil de las células T y B.
- Esto puede contribuir a identificar estrategias terapéuticas dirigidas a prevenir el desarrollo de AR clínica.

#### Pacientes con CSA, n= 69

|                                     |             |
|-------------------------------------|-------------|
| Seropositivos (FR y/o ACPA+): n (%) | 32 (46%)    |
| Seronegativos (FR-/ACPA-): n (%)    | 37 (54%)    |
| Progresores Seropositivos           | 18/32 (56%) |
| Progresión a AR                     | 18/32 (56%) |
| Progresores seronegativos           | 15/37 (40%) |
| Progresión a AR                     | 12/37 (32%) |
| Progresión a AI                     | 1/37 (3%)   |
| Progresión a SpA                    | 2/37 (5%)   |

