

Revista Cubana de *Reumatología*

Órgano oficial de la Sociedad Cubana de Reumatología y el Grupo Nacional de Reumatología
Volumen XV Número 1, 2013 ISSN: 1817-5996
www.revreumatologia.sld.cu



ARTÍCULO ORIGINAL DE INVESTIGACIÓN

Correlación etiopatogénica entre periodontitis y artritis reumatoide

Etiopathogenic correlation between periodontitis and rheumatoid arthritis

María Victoria Hernández Cuéllar ^I, Isabel María Hernández Cuéllar ^{II}, Roberto Amaro Hernández ^{III}

^I MSc, Especialista de 2do Grado en Inmunología

^{II} MSc, Especialista de 2do Grado en Reumatología

^{III} Estudiante de la carrera de estomatología

Centro de Reumatología. Hospital Docente Clínico Quirúrgico 10 de Octubre. Facultad de medicina 10 de Octubre. Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. La Habana, Cuba.

RESUMEN

La artritis reumatoide y la periodontitis crónica y agresiva son enfermedades inflamatorias crónicas caracterizadas por una disregulación de la respuesta inflamatoria en un huésped inmunogenéticamente susceptible. La intensa secreción de mediadores inflamatorios condiciona la destrucción del tejido sinovial y periodontal respectivamente. Ambas enfermedades comparten factores de riesgo y tienen vías patogénicas comunes que conllevan finalmente a la pérdida de la función y discapacidad. Este artículo discute las posibles interacciones, particularmente relacionadas con el patógeno periodontal *Porphyromonas gingivalis*, que explicaría la asociación observada entre estas enfermedades de elevada prevalencia en el marco de los más recientes descubrimientos.

Palabras clave: artritis reumatoide, periodontitis, porphyromonas gingivalis

ABSTRACT

Rheumatoid Arthritis and chronic and aggressive periodontitis are chronic inflammatory disorders characterized by deregulation of the inflammatory response in an immunogenetically susceptible host. Increased secretion of pro-inflammatory mediators results in tissue destruction of the synovium and periodontium respectively. Both diseases share risk factors and have pathological pathways in common, resulting in loss of function and disability as a final clinical outcome. This article discusses possible interactions, particularly related to the periodontal pathogen *Porphyromonas gingivalis*, which could explain the observed association between these two widely prevalent diseases in the context of recent discoveries.

Keywords: rheumatoid arthritis, periodontitis, *porphyromonas gingivalis*.

INTRODUCCIÓN

La artritis reumatoide y la periodontitis crónica y agresiva son enfermedades inflamatorias crónicas caracterizadas por una disregulación de la respuesta inflamatoria e inmune. La intensa secreción de mediadores proinflamatorios resulta en una grave destrucción de la membrana sinovial articular y del periodontio respectivamente. Durante las últimas dos décadas se invoca una importante interrelación entre la artritis reumatoide (AR) y la periodontitis (PO) y numerosos estudios demuestran una elevada frecuencia de PO en pacientes con AR en comparación con sujetos sin AR. Los parámetros de severidad de la AR (eritrosedimentación y proteína C elevadas y gran número de articulaciones inflamadas) se asocian con pérdida ósea periodontal. Algunos autores han encontrado en pacientes jóvenes con debut reciente de AR un mayor porcentaje de bolsas periodontales profundas y pérdida ósea periodontal que en individuos controles sanos.¹⁻³

En la actualidad se investiga la posible relación etiopatogénica entre AR y PO no sólo limitada a compartir mecanismos inflamatorios sino a la importancia de las infecciones bacterianas no sólo como promotoras de la PO sino por el rol que desempeñan en la citrulinación de péptidos(modificación postproducción de residuos de arginina en citrulina) y con ello en el desarrollo de anticuerpos contra proteínas citrulinadas que son específicos de la AR y están relacionados con la patogenia y severidad de la enfermedad. La bacteria *Porphyromonas gingivalis* (*P. gingivalis*) es un germen Gram negativo que constituye el más importante en el desarrollo de PO y además es la única bacteria que expresa la enzima peptidyl arginin deiminasa (PAD) responsable del proceso de citrulinación. Se ha sugerido que la infección con este microorganismo podría acelerar el inicio y progreso de la AR facilitando la presentación de autoantígenos y la expresión de autoanticuerpos contra péptidos citrulinados (ACPA) que son específicos y casi exclusivos de la AR.⁴⁻⁶

OBJETIVO

Explicar los aspectos etiopatogénicos comunes entre artritis reumatoide y periodontitis.

CRITERIOS DE REVISIÓN

Los estudios incluidos en esta revisión fueron identificados buscando en el PubMed utilizando las frases: Periodontitis, artritis reumatoide y anticuerpos contra proteínas citrulinadas. La búsqueda estuvo restringida a artículos en inglés y los argumentos citados en esta revisión se basaron en la opinión de los autores respecto a su relevancia de acuerdo a los conceptos ilustrados.

DESARROLLO

Durante los últimos años se ha publicado internacionalmente creciente evidencia que sugiere la correlación entre periodontitis (PO) y artritis reumatoide (AR) y numerosos estudios muestran que los pacientes con AR tienen mayor posibilidad de tener PO de moderada a severa en comparación con la población sana e incluso algunos autores han encontrado una incidencia 4 veces mayor de AR en pacientes con PO.¹⁻²

La correlación clínica entre ambas enfermedades posiblemente radica en una etiopatogenia común. Ambas patologías se caracterizan por inflamación crónica, erosión ósea, daño del tejido blando perióseo, respuestas inmunes celulares y humorales similares y una predisposición inmunogenética común.^{3,6}

La AR es una poliartritis inflamatoria crónica de origen autoinmune y multifactorial caracterizada por sinovitis, depósito de fibrina y daño del cartílago, erosión del hueso subcondral e inflamación del tejido blando perióseo. Tiene una incidencia de 1 % y cursa serológicamente con eritrosedimentación y proteína C reactiva elevada y anticuerpos específicos (factor reumatoide, anticuerpos contra proteínas citrulinadas y antinucleares).⁷⁻⁸ La etiología de esta enfermedad es multifactorial y la patogenia aún no está bien establecida por su complejidad pero sí está comprobado que la presencia de autoanticuerpos contra proteínas citrulinadas (ACPA) es altamente específica de la AR y que constituyen predictores de mal pronóstico que pueden tener gran importancia en su patogenia. El riesgo de padecer esta enfermedad se asocia a factores inmunogenéticos en el 50 % de los casos y también existen factores ambientales como el hábito de fumar y el stress que aumentan el riesgo de padecer AR.⁹⁻¹⁰

El daño tisular y la inflamación en la articulación conlleva la activación de enzimas peptidil arginin deiminasa (PAD)s humanas y la citrulinación de proteínas del huésped, tales como alfa enolasa, vimentina, fibrinógeno y colágena tipo II. Los ACPA se unen tanto a las proteínas del huésped como bacterianas, que muestran mimetismo molecular, y ello en un huésped genéticamente susceptible (presencia de ciertos alelos HLA) conduce a mayor diseminación antigénica con la consecuente formación de anticuerpos de alta afinidad contra proteínas citrulinadas del huésped. Los autoantígenos bien establecidos en AR son la alfa enolasa, fibrinógeno, vimentina y colágena tipo II y todas pueden ser determinadas por las PADs humanas y en teoría también por las PADs de la *P. gingivalis*.^{1,3,4,8}

La PO es una enfermedad inflamatoria crónica de naturaleza infecciosa y causa multifactorial. Es muy frecuente y afecta del 10 al 60 % de la población adulta, de acuerdo a diferentes criterios diagnósticos.¹¹ Consiste en inflamación de la gingiva (gingivitis) e infección bacteriana del periodontio, cursa con destrucción del tejido de soporte del diente (periodontio) y puede ser crónica (lentamente progresiva) o agresiva (altamente destructiva). Los signos clínicos de la enfermedad son: sangramiento de las encías, bolsas periodontales profundas, supuración y en un estado más avanzado, movilidad dental con pérdida de los dientes como resultado final debido a la extensa pérdida del hueso alveolar; constituyendo la principal causa de pérdida de dientes en los mayores de 35 años de edad. En la mayoría de los casos hay estimulación del sistema inmune, producción de autoanticuerpos específicos, participación de antígenos específicos del sistema mayor de histocompatibilidad (HLA) y presencia de citocinas como interleucina 1 (IL 1), factor de necrosis tumoral (TNF alfa) e interleucina 6 (IL 6), que conllevan a un intenso daño tisular mediado incluso por enzimas destructoras de colágeno como las metaloproteinasas (MMPs).¹²⁻¹³

Resulta de particular interés que estas moléculas mencionadas desempeñan un rol fundamental en la patogenia de la AR.¹⁴ La prevalencia de *P.gingivalis* en la periodontitis severa es de 70 % y es muy poco frecuente de encontrarla en sujetos sin PO. La única enzima (PAD) procariota que puede citrulinar proteínas ha sido identificada en la *P.gingivalis*. Se ha comprobado que esta enzima puede citrulinar además de proteínas bacterianas, proteínas humanas incluyendo el fibrinógeno y la alfa enolasa. En la PO las bacterias desempeñan un rol fundamental en la etiología pero aunque son esenciales para que ocurra la enfermedad también se requiere un huésped susceptible que en la actualidad se asocia a factores inmunogenéticos y a factores asociados al estilo de vida como el hábito de fumar y el stress.¹⁵

La hipótesis actual que une etiopatogenicamente estas enfermedades es que una bacteria oral induce la citrulinación de péptidos que desempeñan un importante papel en los

mecanismos de autoinmunidad ya que contribuyen a la ruptura de la tolerancia a lo propio y a la producción de anticuerpos contra proteínas y péptidos citrulinados. El término citrulinación de una proteína refleja la conversión del aminoácido arginina en citrulina, que ocurre durante la inflamación, bajo la acción de una enzima específica, la peptidil arginina deiminasa (PAD). Este proceso postraducción confiere nuevas propiedades antigénicas a la molécula de proteína y por tanto conlleva a la aparición de autoanticuerpos contra estas proteínas citrulinadas. En la AR los anticuerpos contra proteínas citrulinadas tales como filagrina, keratina, vimentina, fibrinógeno, son reconocidos como específicos de esta enfermedad. La citrulinación es un fenómeno asociado a la inflamación y ocurre en gran cantidad de tejidos especialmente en proteínas del citoesqueleto representando al parecer un mecanismo regulatorio particularmente durante la apoptosis. El proceso de citrulinación desempeña un importante papel en la fisiología normal en la que estén implicadas estructuras rígidas tales como pelo, piel y vainas de mielina. Se observa citrulinación aberrante en enfermedades de la piel (psoriasis), sistema nervioso (múltiple esclerosis) y artritis inflamatorias como la artritis reumatoide. Las enzimas PAD humanas existen en forma de cinco isotipos y su actividad depende de la presencia de calcio y por tanto son activas en el líquido extracelular. Los isotipos PAD2 y PAD4 se han encontrado en el tejido y líquido sinovial de pacientes con AR y por ello son los isotipos de las PAD candidatos para la citrulinación de proteínas sinoviales.⁹⁻¹⁶

La PO es causada por bacterias que afectan la membrana periodental, por ejemplo, *Porphyromonas gingivalis*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Bacteroides forsythus*, *Prevotella melaninogenica* y *Eubacterium nodatum*. En el sinovium de pacientes con AR existen altos niveles de inmunoglobulinas G y A contra ciertas bacterias que colonizan la mucosa oral y este hecho sugiere que estas bacterias y sus anticuerpos pueden estar relacionados con la etiopatogenia de la AR.¹⁶⁻¹⁸

Particularmente la *Porphyromonas gingivalis* es una bacteria Gram negativa anaeróbica inmóvil que se relaciona etiopatogenicamente como el principal microorganismo relacionado con la PO.¹⁹ Esta es la única bacteria que se conoce que expresa la enzima PAD (peptidil arginin deiminasa) y esta enzima aunque no es idéntica a la PAD humana es responsable de la conversión postproducción de la arginina en citrulina tanto en proteínas bacterianas como humanas, conduciendo a la producción de anticuerpos contra proteínas citrulinadas.^{20,21} Estos anticuerpos son específicos y casi exclusivos de la AR, y por estas razones numerosos autores reportan actualmente que la infección por este microorganismo podría inducir y acelerar la AR ante la presencia de neo-antígenos y la producción de autoanticuerpos específicos dirigidos contra las proteínas citrulinadas (ACPA).²²

La infección periodontal con *P.gingivalis* podría contribuir a la carga antigénica total de proteínas citrulinadas generadas por las PAD del huésped durante la respuesta inflamatoria y por las PADs bacterianas producida como un factor de virulencia de la *P.gingivalis*. En un huésped susceptible genéticamente, por ejemplo en el contexto del epítipo compartido del HLA DR BETA 1, esto podría resultar en una respuesta inmune patológica, con formación de ACPA e inflamación articular. La PO entonces podría generar una respuesta inflamatoria sistémica incluso se ha comprobado similitud antigénica y reactividad cruzada entre los epítopes de proteínas citrulinadas y sus variantes bacterianas lo que probablemente indica un rol de la *P.gingivalis* en la respuesta autoinmune que ocurre en la AR basado en la posibilidad de mimetismo molecular entre proteínas bacterianas y humanas.^{6,15,17,18}

Los anticuerpos contra proteínas citrulinadas son marcadores específicos de la AR y se encuentran en aproximadamente el 80 % de los pacientes con este diagnóstico; se detectan desde etapas tempranas de la enfermedad y pueden predecir la severidad de la misma. Se unen a la fibrina y al fibrinógeno citrulinados y se producen en la membrana sinovial inflamada producto de la respuesta autoinmune que ocurre a este nivel. El fibrinógeno y la alfa enolasa citrulinados son dos de las proteínas fisiológicas que pueden ser blancos de los ACPA en la AR. El fibrinógeno es precursor de la fibrina y se han encontrado autoanticuerpos contra el fibrinógeno citrulinado en aproximadamente un 60 % de los pacientes con AR. La alfa enolasa es una proteína multifuncional relacionada con el metabolismo de la glucosa y se encuentran anticuerpos contra la alfa enolasa en 40-60 % de los pacientes con AR.²³⁻²⁵

Recientes estudios también han demostrado en pacientes con AR altos títulos de anticuerpos contra la *Porphyromonas gingivalis* y estos títulos altos de anticuerpos se han correlacionado con anticuerpos contra proteínas citrulinadas especialmente los isotipos IgG2.²⁶ Esto se relaciona con el hecho de que esta bacteria sea capaz de transformar la arginina de la fibrina en citrulina mediante la acción de sus enzimas PAD. Las enzimas PAD humanas ocasionan lo mismo en las articulaciones y así aparecen nuevos autoantígenos que provocan la aparición de autoanticuerpos estimulados originalmente por una infección oral por *Porphyromonas gingivalis*. En pacientes con AR se ha detectado tanto respuesta de anticuerpos contra la *P.gingivalis* como el DNA bacteriano en el líquido sinovial de pacientes con AR.²⁷⁻²⁹

La citrulinación posttraducción de la arginina es llevada a cabo por las enzimas PAD, que son comunes en células humanas y en la bacteria *P.gingivalis*. En el caso de la PADI4 (isoforma 4) humana se expresa en linfocitos T y B, neutrófilos, eosinófilos, monocitos y células NK. Esta enzima es inactiva normalmente pero en casos de stress oxidativo o

durante la apoptosis entra el calcio a la enzima activándose y puede citrulinar a la vimentina, fibrina, colágeno y alfa enolasa aumentando así la antigenicidad de estas proteínas, que son reconocidas por los autoanticuerpos ACPA.¹⁶⁻³⁰

Numerosos autores opinan que ambas patologías AR y PO están unidas por la citrulinación por el hecho de que la formación de ACPA desempeña un rol fundamental en el proceso de autoinmunidad en AR y por otra parte la citrulinación parece ser una característica única del patógeno *P.gingivalis* en la PO y por ello mantienen la hipótesis de que el debut y progreso de la AR está influenciado por la presencia de una infección periodontal por *P.gingivalis*.^{3,4,18,21}

Los factores de riesgo en AR y PO están fuertemente asociados a ciertos antígenos del sistema mayor de histocompatibilidad, especialmente HLA DR4. La correlación más prominente entre AR y PO está asociada a la región 70-74 de la tercera región hipervariable del gen HLA DR BETA 1. Estos aminoácidos de esta región constituyen el llamado epítipo compartido en AR y están en las moléculas del sistema mayor de histocompatibilidad de clase II fundamentalmente en los alelos 0401,0404 y 0408 en las poblaciones caucásicas y 0405 en las asiáticas. Estos mismos loci genéticos (0401, 0404, 0405 y 0408) han sido relacionados con la PO rápidamente progresiva indicando que estas dos enfermedades comparten características inmunogenéticas. La modificación antigénica de proteínas por citrulinación parece permitir que estos neo antígenos se unan a los alelos HLA que comparten este epítipo. En estudios animales se ha demostrado que la conversión de arginina en citrulina activa células TCD4 positivas y que estos autoantígenos son reconocidos en el contexto de las moléculas HLA DR BETA 1 en pacientes con AR.³¹⁻³⁴

Además de estas similitudes inmunogenéticas ambas patologías (AR y PO) comparten factores de riesgo ambientales como el hábito de fumar y el stress. En el caso del hábito de fumar se ha demostrado que aumenta la expresión de PAD 2 (humana) en los pulmones humanos con la consecuente generación de proteínas citrulinadas en el compartimiento broncoalveolar. Recientemente se han detectado expresión de PAD y proteínas citrulinadas en el periodontio.³⁵

Basado en estas observaciones numerosos autores proponen que en una etapa preclínica una infección con *Porphyromonas gingivalis* induciría la producción de autoanticuerpos (ACPA) en individuos genéticamente susceptibles. Estos anticuerpos contra proteínas citrulinadas pueden detectarse hasta 2.5 a 4 años antes del inicio de las manifestaciones clínicas de la AR en aproximadamente dos tercios de los pacientes por ello resultaría de suma importancia estudiar los casos de PO evolutivamente para detectar tempranamente casos de AR ya que el sistema inmune de los pacientes con infección periodontal con *P.*

gingivalis está expuesto a antígenos citrulinados que pueden comportarse como inmunógenos sistémicos. Algunos estudios muestran que la terapéutica para la PO tiene efectos beneficiosos en los parámetros de laboratorio y las manifestaciones clínicas de la AR, no obstante se necesitan más estudios clínico experimentales para definir la importancia real de la asociación de estas enfermedades.³⁶⁻³⁸

El patógeno *P.gingivalis* constituye en el humano una fuente alternativa para generar proteínas citrulinadas y péptidos ya que citrulina eficientemente proteínas bacterianas y péptidos del huésped como fibrinógeno y alfa enolasa. El bloqueo de PADs bacterianas y humanas podría constituir una novedosa terapéutica inhibiendo la generación de antígenos que estimulen y perpetúen la autoinmunidad en la AR. Existen hipotéticamente propuestas terapéuticas muy interesantes basadas en inhibir la acción de enzimas PAD para tratamiento de AR, entre ellas se propone inhibir selectivamente la PAD4 humana para reducir los niveles de proteínas citrulinadas y así reducir la formación de ACPA por parte del sistema inmune. Se considera que la inhibición de la PAD bacteriana podría ser un blanco terapéutico tentador especialmente por su localización sobre la superficie de la célula bacteriana y su implicación en la patogenia de la AR.^{4,9,15,21,28}

El reconocimiento de la asociación entre AR y PO tanto a nivel clínico como biológico puede conducir a nuevas oportunidades de intervención terapéutica que pueden modificar el curso de estas enfermedades inflamatorias crónicas.

CONCLUSIONES

Estudios recientes demuestran mecanismos inmunopatogénicos inmunopatológicos e inmunogénicos comunes para la artritis reumatoide y la periodontitis. La *Porphyromonas gingivalis* (agente etiológico de la periodontitis) parece ser capaz de inducir la citrulinación de proteínas propias convirtiéndolas en autoantígenos y en consecuencia ocasiona ruptura de la tolerancia a lo propio. Estas proteínas modificadas en un huésped inmunogénicamente susceptible pueden ser reconocidas por el sistema inmune desencadenando un proceso inflamatorio asociado con la producción de autoanticuerpos y que conduce a las manifestaciones clínicas de ambas enfermedades. Es necesario crear una estrecha colaboración entre estomatólogos y reumatólogos para avanzar en el estudio de estas enfermedades.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Kasser UR, Gleissner C, Dehne F, Michel A, Willershausen-Zonnchen B, Bolten WW. Risk for periodontal disease in patients with longstanding rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1997;40:2248-51.

2. Mercado F, Marshall RI, Klestov AC, Bartold PM. Is there a relationship between rheumatoid arthritis and periodontal disease? *J Clin Periodontol.* 2000;27:267-72.
3. Ogrendik M. Rheumatoid arthritis is linked to oral bacteria: etiological association. *Mod Rheumatol.* 2009;1(19):453-56.
4. Jacqueline Detert, Nicole Pischon, Gerd R Burmester, and Frank Buttgerit The association between rheumatoid arthritis and periodontal disease *Arthritis Res Ther.* 2010;12(5):218.
5. Bartold PM, Marshall RI, Haynes DR. Periodontitis and rheumatoid arthritis: a review. *J Periodontol.* 2005;76(11 Suppl 1):2066-74.
6. Smolik I, Robinson D, El-Gabalawy HS. Periodontitis and rheumatoid arthritis: epidemiologic, clinical, and immunologic associations. *Compend Contin Educ Dent.* 2009;30(4):188-90.
7. Gabriel SE. The epidemiology of rheumatoid arthritis. *Rheum Dis Clin North Am.* 2001;27:269-81.
8. Karsten Conrad, Dirk Roggenbuck, Dirk Reinhold and Thomas Dörner Profiling of rheumatoid arthritis associated autoantibodies *Autoimmunity Reviews.* 2010;9(6):431-35.
9. Wegner N, Lundberg K, Kinloch A, Fisher B, Malmström V, Feldmann M, Venables PJ. Autoimmunity to specific citrullinated proteins gives the first clues to the etiology of rheumatoid arthritis. *Immunol Rev.* 2010;233(1):34-54.
10. Van der Woude D, Huizinga TWJ. Genetics: Every shared epitope allele for itself? *Nature Reviews Rheumatology.* 2009;5:477-78.
11. Irfan UM, Dawson DV, Bissada NF. Epidemiology of periodontal disease: a review and clinical perspectives. *J Int Acad Periodontol.* 2001;3:14-21.
12. Takashiba S, Naruishi K, Murayama Y. Perspective of cytokine regulation for periodontal treatment: fibroblast biology. *J Periodontol* 2003; 74:103-10.
13. Okada Y, Meguro M, Ohyama H et al. Human leukocyte histocompatibility antigen class II-induced cytokines from human gingival fibroblasts promote proliferation of human umbilical vein endothelial cells: potential association with enhanced angiogenesis in chronic periodontal inflammation. *J Periodontal Res.* 2009;44:103-9.
14. Arend WP, Dayer JM. Cytokines and cytokine inhibitors or antagonists in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1990;33:305-15.
15. Bartold P.M., Marshall R.I., and Haynes D.R. Periodontitis and Rheumatoid Arthritis: A Review *Journal of Periodontology.* 2005;76(11):2066-74.
16. El-Gabalawy H. The preclinical stages of RA: lessons from human studies and animal models. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2009;23:49-58.
17. Ogrendik M, Kokino S, Ozdemir F, Bird PS, Hamlet S. Serum antibodies to oral anaerobic bacteria in patients with rheumatoid arthritis. *Med Gen Med.* 2005;7:2.

18. Lundberg K, Wegner N, Yucel-Lindberg T, Venables PJ. Periodontitis in RA-the citrullinated enolase connection. *Nat Rev Rheumatol.* 2010;6:727-30.
19. Holt SC, Ebersole J, Felton J, Brunsvold M, Kornman KS. Implantation of *Bacteroides gingivalis* in nonhuman primates initiates progression of periodontitis. *Science.* 1988;239:55-7.
20. McGraw WT, Potempa J, Farley D, Travis J. Purification, characterization, and sequence analysis of a potential virulence factor from *Porphyromonas gingivalis*, peptidylarginine deiminase. *Infect Immun.* 1999;67:3248-56.
21. Mangat P, Wegner N, Venables PJ, Potempa J. Bacterial and human peptidylarginine deiminases: targets for inhibiting the autoimmune response in rheumatoid arthritis? *Arthritis Res Ther.* 2010;12:209.
22. Schellekens GA, de Jong BA, van den Hoogen FH, van de Putte LB, van Venrooij WJ. Citrulline is an essential constituent of antigenic determinants recognized by rheumatoid arthritis-specific autoantibodies. *J Clin Invest.* 1998;101:273-81.
23. Girbal-Neuhausser E, Durieux JJ, Arnaud M. The epitopes targeted by the rheumatoid arthritis-associated antifilaggrin autoantibodies are posttranslationally generated on various sites of (pro)filaggrin by deimination of arginine residues. *J Immunol.* 1999;162:585-94.
24. Baeten D, Peene I, Union A. Specific presence of intracellular citrullinated proteins in rheumatoid arthritis synovium: relevance to antifilaggrin autoantibodies. *Arthritis Rheum.* 2001;44:2255-62.
25. Van Venrooij WJ, Hazes JM, Visser H. Anticitrullinated protein/peptide antibody and its role in the diagnosis and prognosis of early rheumatoid arthritis. *Neth J Med.* 2002;60:383-8.
26. Mikuls TR, Payne JB, Reinhardt RA. Antibody responses to *Porphyromonas gingivalis* (*P. gingivalis*) in subjects with rheumatoid arthritis and periodontitis. *Int Immunopharmacol.* 2009;9:38-42.
27. Whitney C, Ant J, Moncla B, Johnson B, Page RC, Engel D. Serum immunoglobulin G antibody to *Porphyromonas gingivalis* in rapidly progressive periodontitis: titer, avidity, and subclass distribution. *Infect Immun.* 1992;60:2194-200.
28. Masson-Bessiere C, Sebbag M, Girbal-Neuhausser E. The major synovial targets of the rheumatoid arthritis-specific antifilaggrin autoantibodies are deiminated forms of the alpha- and beta-chains of fibrin. *J Immunol.* 2001;166:4177-84.
29. Travis J, Pike R, Imamura T, Potempa J. *Porphyromonas gingivalis* proteinases as virulence factors in the development of periodontitis. *J Periodontol Res.* 1997;32:120-5.
30. Szodoray P, Szabo Z, Kapitany A. Anti-citrullinated protein/peptide autoantibodies in association with genetic and environmental factors as indicators of disease outcome in rheumatoid arthritis. *Autoimmun Rev.* 2009;9:140-3.
31. Michalowicz BS, Diehl SR, Gunsolley JC. Evidence of a substantial genetic basis for risk of adult periodontitis. *J Periodontol.* 2000;71:1699-707.
32. Nepom GT, Nepom BS. Prediction of susceptibility to rheumatoid arthritis by human leukocyte antigen genotyping. *Rheum Dis Clin North Am.* 1992;18:785-92.
33. Bonfil JJ, Dillier FL, Mercier P. A case control study on the role of HLA DR4 in severe periodontitis and rapidly progressive periodontitis. Identification of types and subtypes using molecular biology (PCR.SSO). *J Clin Periodontol.* 1999;26:77-84.
34. Hill JA, Southwood S, Sette A, Jevnikar AM, Bell DA, Cairns E. Cutting edge: the conversion of arginine to citrulline allows for a high-affinity peptide interaction with the rheumatoid arthritis-associated HLA-DRB1*0401 MHC class II molecule. *J Immunol.* 2003;171:538-41.
35. Berthelot JM, Le Goff B. Rheumatoid arthritis and periodontal disease. *Joint Bone Spine.* 2010;77(6):537-41.
36. Li W, Wang M, Irigoyen P, Gregersen PK. Inferring causal relationships among intermediate phenotypes and biomarkers: a case study of rheumatoid arthritis. *Bioinformatics.* 2006;22:1503-7.
37. Wipke BT, Wang Z, Nagengast W, Reichert DE, Allen PM. Staging the initiation of autoantibody-induced arthritis: a critical role for immune complexes. *J Immunol.* 2004;172:7694-702.
38. Willemze A, Ioan-Facsinay A, El-Gabalawy H. Anti-citrullinated protein antibody response associated with synovial immune deposits in a patient with suspected early rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2008;35:2282-4

Los autores refieren no tener conflicto de intereses.

Recibido: 12 de febrero de 2013

Aprobado: 8 de abril de 2013

Autor para correspondencia: Dra. María Victoria Hernández Cuéllar. E-mail: mvh@infomed.sld.cu
Calle 21 No 1451 apto 4 Esq. 28. Vedado. Plaza. La Habana. Cuba.