

11244
2ej
3



Universidad Nacional Autónoma de México

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
INSTITUTO NACIONAL DE LA NUTRICION
"SALVADOR ZUBIRAN"

VASCULITIS EN EL SINDROME DE SJOGREN PRIMARIO.
CLINICA, SEROLOGIA, HISTOPATOLOGIA E INMUNORREGULACION

T E S I S

Que para obtener el título de
ESPECIALISTA EN REUMATOLOGIA

presenta

JAIME ALBERTO NATES BURBANO



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

México, D. F., Enero de 1989



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

TABLA DE CONTENIDO.

INTRODUCCION	1
PACIENTES Y METODOS	3
RESULTADOS	9
DISCUSION	15
CONCLUSIONES	20
TABLAS	22
FIGURAS	29
BIBLIOGRAFIA	33

INTRODUCCION.

El síndrome de Sjögren Primario (SSP) es una enfermedad inflamatoria crónica de tipo autoinmune, que se caracteriza por daño en glándulas exocrinas y eventualmente compromiso de cualquier órgano o sistema.

El compromiso extraglandular, exceptuando la artritis, ocurre aproximadamente en una cuarta parte de los pacientes (36) y de esto depende en gran medida el curso que seguirá la enfermedad. Como parte importante de este compromiso puede ocurrir el daño a los vasos sanguíneos (vasculitis); sin embargo, esta manifestación parece ser menos frecuente en el SSP que en otras enfermedades de tejido conectivo i.e. Lupus Eritematoso Generalizado (LEG), Esclerosis Generalizada Progresiva (EGP), Artritis Reumatoide (AR), Dermatopolimiositis (DPM), etc.(2).

La causa de la vasculitis en el SSP aún no se ha dilucidado, sin embargo, se ha informado la existencia de complejos inmunes circulantes (CIC) (21) asociada a depuración disminuida de los mismos por parte del Sistema Retículo Endotelial (SRE) (18) lo cual sugiere un mecanismo inmunopatogénico similar al propuesto para la Poliarteritis Nodosa (PAN) y las vasculitis por hipersensibilidad (15).

La vasculitis en el SSP puede asociarse a crioglobulinemia (22, 42) macroglobulinemia (45) o complejos intermedios en el suero (2,12) y ha sido reconocida desde hace varios años; sin embargo, la información sobre el tema, con respecto a su presentación clínica, las anomalías de laboratorio y el tipo de daño a nivel histológico, es escasa.

Los reportes previos sobre el tema (8, 13, 40, 45) muestran que el tipo de vasculitis que se presenta con mayor frecuencia en el SSP es la leucocitoclástica, lo que además según algunos autores puede correlacionar con la presencia de ciertos autoanticuerpos, por lo que han sugerido la participación de estos en la patogenia de la inflamación vascular. (9). El otro tipo de vasculitis que puede ocurrir es la linfocítica o linfomononuclear donde además del daño a la pared vascular, se observa que la disposición de las células inflamatorias es predominantemente perivascular como lo destacan algunos trabajos (26, 27).

Entre las alteraciones de la inmunorregulación que, ocurren en el SSP, figuran la disminución en el número de las células TAR, CD3, CD4 y CD8. Las células NK se encuentran disminuidas en número y en función y tienen afectada su capacidad lítica. La respuesta a la mezcla linfocitaria autóloga produce una curva casi plana o muy cercana a cero, durante los 7 días del cultivo. No existe

producción espontánea de IL-1, y la producción de IL-1 e IL-2 inducidas por lipopolisacáridos (LPS) se encuentran disminuidas, al igual que la respuesta a IL-1 e IL-2 (3).

Los estudios de inmunorregulación, hechos por otros investigadores a pacientes con SSP, no han tenido en cuenta las manifestaciones clínicas o serológicas de estos enfermos. En el presente trabajo se comparan las alteraciones en presencia o ausencia de vasculitis y en los diferentes tipos de ellas.

Existen por lo menos cuatro trabajos en los que se han propuesto criterios de clasificación para el SSP (16, 20, 22, 33), sin embargo, ninguno de ellos ha sido probado en grandes series de pacientes para verificar su sensibilidad y especificidad. Cada uno de estos trabajos tiene planteamientos lógicos, sin embargo todos dan mucho valor a un punto en particular, diferente para cada grupo de trabajo y desechan otros tópicos que tienen relevancia. No es la intención de este trabajo proponer criterios de clasificación; sin embargo los aquí empleados son los que a través del período que cubre este estudio han sido usados en este departamento para clasificar los pacientes que presentan SSP, estos se enumeran más adelante.

El propósito de este estudio es describir los casos de vasculitis en pacientes con SSP, vistos en el Instituto Nacional de la Nutrición Salvador Zubirán, desde 1966 hasta 1988, y analizar su presentación clínica, serológica y los tipos de vasculitis que se presentan, además analizar si los trastornos de inmunorregulación ya descritos para el SSP (3), muestran alguna diferencia cuando hay vasculitis o en relación a los distintos tipos de la misma.

PACIENTES Y METODOS

. Se revisaron los expedientes clínicos de los pacientes diagnosticados como SSP, por los consultantes del departamento de Reumatología de el Instituto Nacional de la Nutrición Salvador Zubirán desde 1966 hasta 1982 y se incluyeron en el estudio aquellos que cumplían los siguientes requisitos:

I.- Diagnóstico indiscutible de Síndrome de Sjögren Primario en base a:

1.- Compromiso ocular (Glándulas lagrimales) demostrado por:

- a. Prueba de Schirmer positiva (menor de 5 mm en 5 minutos), o
- b. Prueba de rosa de bengala positiva, tal como lo describió Bloch et al (13).

2.- Compromiso de glándulas salivares demostrado por:

- a. Sialografía parotídea anormal tal como se describió en estudio previo (5). o
- b. Gammagrafía parotídea/sialometría anormal como ha sido descrita en publicación anterior. (4).o
- c. Biopsia de glándula salival accesoria (GSA) compatible con sialodentitis, según la descripción de Farpley et al, (35) en adición a la presencia de fibrosis o atrofia acinar.

3.- Trastorno autoinmune evidenciado por:

- a. Factor Reumatoide positivo (mayor a 1:160) por el método de Singer-Plotz (34), o
- b. Anticuerpos antinucleares positivos (título superior o igual a 1:80) por inmunofluorescencia (37), o
- c. Presencia de anti-SS - A/Ro, anti -SS - B/La (10)

II.- Demostración histopatológica de vasculitis (E) en cualquier localización .

Se excluyeron aquellos pacientes que cumplieran con los criterios revisados de la Asociación Americana de Reumatismo (ARA) de clasificación para LEG (38), o los criterios preliminares para clasificación de la EGP (24), o los criterios de 1958 y los revisados para AR (11,32) o los propuestos por Bohan y Feter para dermatopolimiositis (14). También se excluyeron los pacientes con evidencia clínica y de laboratorio de Enfermedad Mixta del Tejido Conectivo (EMTC) o de aquellas enfermedades capaces de simular SS tales como sarcoidosis, neoplasias, alcoholismo, infecciones virales, bacterianas o por micobacterias.

Se recopilaron los datos sobre edad, sexo, tiempo de evolución, manifestaciones clínicas, con especial énfasis en cuanto a compromiso glandular y extraglandular, biometría hemática completa, velocidad de sedimentación globular, examen general de orina, determinación de química sanguínea, factor reumatoide, anticuerpos antinucleares por inmunofluorescencia, captación de DNA, C3, C4, inmunoglobulinas, viscosidad sérica, radiografías de torax posteroposterior, de manos y pies (sialografía), gammagrafía / sialometría parotídea, electrocardiograma, pruebas de función respiratoria, velocidad de conducción nerviosa (cuando fué necesario) y tratamiento recibido.

Las vasculitis se clasificaron de acuerdo al infiltrado celular predominante en el sitio de la lesión. Se hizo de esta forma, para poder establecer comparaciones con otras series (3, 40). Además se

compararon entre los grupos de vasculitis, diferentes parámetros, clínicos y serológicos. Para esto último se usó prueba exacta de Fischer o t de Student.

Ocho de nuestros pacientes tenían estudio de inmunoregulación pretratamiento. Estos comprendían determinación en sangre periférica del número de células CD4 y CD8, de la cantidad de IL-1 producida en forma basal e inducida por lipopolisacáridos (LPS), cuantificación de la IL-2 producida y la respuesta a la misma y la citotoxicidad natural y en presencia de interferon gamma. (IF- γ). Los métodos empleados fueron idénticos a los citados en la referencia 6. Para comparaciones en este apartado se escogió un grupo control de pacientes con SSF, pero sin vasculitis en igual número y elegidos al azar, cuyas características se muestran en la tabla V y un grupo igual de sujetos sanos de la misma edad y sexo. A estos dos grupos de control se les hicieron idénticas determinaciones que a los del primer grupo. Se usó para análisis estadístico la prueba de t de Student.

RESULTADOS:

Se estudiaron 14 pacientes de los cuales 13 eran mujeres (92.8%) y 1 hombre (7.1%) cuyas edades oscilaban entre 24 y 73 años con una media de 46.9 años y un tiempo de evolución del SSP de 4.8 años en promedio y límites de 1 mes - 20 años al momento del diagnóstico. El tiempo de aparición de la vasculitis desde el inicio del SSP varió de 0 meses (inicio) hasta 240 meses con una media de 32.2 meses. (ver tabla I).

Todos los pacientes tenían compromiso de glándulas lagrimales, siendo la prueba de Schirmer anormal en 14/14, y la de Rosa de Bengala positiva en 5/5. Todos presentaban síntomas de compromiso de glándulas salivares; la sialografía parotídea fue anormal en 11/13 (84.6%), la gammagrafía/sialometría parotídea en 10/10 y la biopsia de GSA anormal en 9/11 (81.8%). En los tres pacientes a quienes no se hizo biopsia de GSA y en los dos en que resultó normal, el compromiso de glándulas salivares se estableció por sialografía y gammagrafía anormales; tres de 14 (21.4%) referían xerorrinia y 8/14 (57%), tenían crecimiento de parótidas o submaxilares. (Fig. 1).

Las manifestaciones extraorgánicas (figuras II y III) fueron en orden de frecuencia; compromiso cutáneo, que estuvo presente en 13 de 14 pacientes (92.8%) y comprendía púrpura palpable en 9/13 (69.2%), infartos cutáneos/úlceras en 3/13 (23%) y livedo reticular en 4/13 (30.7%). Le siguió el daño a las articulaciones que ocurrió en 10/14 (71.4%) con artritis en 9 pacientes (64.2%) y en uno necrosis avascular de cabeza femoral derecha. este paciente no tenía historia de ingestión previa de esteroides y otro más refería artralgias persistentes en pequeñas y grandes articulaciones.

El fenómeno de Raynaud se presentó en la mitad de los casos y de estos 7 pacientes 5 tenían crioglobulinas altas. El compromiso renal se observó en el 42.8% (5/14) desglosado así: 4 pacientes tuvieron acidosis tubular renal (ATR) (28.5%) y 2 glomerulonefritis (GMN) membrano-proliferativa (14.2%). Uno de los pacientes tenía tanto ATR como GMN.

El daño neuromuscular se evidenció en el 50% (7/14) habiéndose documentado mononeuritis múltiple (MNM) por velocidad de conducción nerviosa característica en 5/14 (35.7%), mielitis transversa en una paciente, que también tuvo MNM, miositis en 1 paciente y trastornos del equilibrio (vértigo) en otro, en quien no fue posible demostrar en forma fehaciente, otra causa para explicarlo.

En menor frecuencia se documentó daño en el tubo digestivo, encontrándose en 3/14 (21.4%) trastornos de la movilidad esofágica. El compromiso pulmonar se evidenció en 2/14 (14.2%), presentándose un enfermo con bronquitis crónica y otro con fibrosis intersticial difusa e hipertensión pulmonar grado III - IV y quien en la necropsia mostraba tromboembolias recientes. Solo en una paciente se presentaron linfadenopatías.

Las alteraciones en los exámenes del laboratorio clínico general se pueden observar en la tabla II. La velocidad de sedimentación globular (VSG) por Wintrobe estuvo aumentada en 13/14 (92.8%). Alteraciones discretas de las pruebas de funcionamiento hepático (PFH) en algún momento de la evolución se observaron en 5/14 (35.7%) mientras que la

hiperglobulinemia se presentó en 10 de 14 pacientes (71.4%). El aumento de la creatinina sérica en 4/14 pacientes (28.5%) correspondió a aquellos con GMN y/o ATR. El examen general de orina mostró varias anomalías; pH básico (mayor que 7) en 4/14 (28.5%), albuminuria de cantidad variable (en muestra aislada) en 6/14 (42.8%), hemoglobinuria (de + a +++) en 7/14 (50%) y eritrocituria en 8 de 14 (57.1%). Ningun paciente presentó cilindruria. No se analizaron los valores de hemoglobina dada la multiplicidad de valores y las diferentes situaciones en las que se determinó.

Las alteraciones observadas desde el punto de vista serológico fueron (ver tabla III); factor reumatoide positivo ($> 1:160$) en el 78.5% (11/14), de estos, el 63% mostró títulos superiores a 1:10.240 (fig IV). Los anticuerpos antinucleares por inmunofluorescencia fueron positivos en 8 de los 14 pacientes (57.1%), con patrón homogéneo en 5/8, moteado en 2/8 (1 moteado fino y 1 moteado grueso) y periférico en 2/8. Todos ellos a títulos mayores de 1:40.

La valoración de anti-SS-A/Ro se hizo únicamente en dos pacientes siendo positivo en ambos y anti-SS-B/La solamente en un paciente con resultado negativo. Se observaron crioglobulinas en 5/7 pacientes (71.4%) y niveles disminuidos de C3 en el 64.2% de los casos. La medición de C4 solo se hizo en 10 pacientes y de ellos 4 tuvieron valores por debajo de lo normal (40%).

La inmunoglobulina M (IgM) fue la que más frecuentemente se encontró a títulos altos, en el 78.5% de los casos, la IgG estuvo por encima de lo normal en 10/14 (71.4%), mientras que la IgA varió, mostrando

incremento en 7/14, disminución en 4/10 y valores normales en 3 pacientes. La viscosidad sérica se le determinó a 12 enfermos y estuvo alta (mayor de 1.9 unidades) en todos ellos (100%).

Las alteraciones en las pruebas de gabinete comprenden radiografía postero-anterior de torax que fué normal en 5/13 pacientes; en los demás se presentaron cambios que iban desde cardiomegalia y cambios de falla cardíaca hasta lesiones nodulares en bases en 1 paciente, pasando por cambios enfisematosos en otro y engrosamiento pleural en otro. Las radiografías comparativas de manos fueron normales en 3/12; hubo cambios de osteoartritis en 5/12 y osteopenia junta-articular en 6/12.

Se hicieron pruebas de función respiratoria a 5 enfermos, mostrando patrón restrictivo 4 de ellos y el restante, patrón mixto (obstructivo-restrictivo). Dos pacientes, evidenciaron cambios electrocardiográficos de insuficiencia coronaria. Los restantes fueron normales.

Las vasculitis ocurridas fueron del tipo leucocitoclastico. (LCC) o neutrofílica, cuando el predominio fué de polimorfonucleares neutrófilos, tanto en vasos de pequeño calibre como de mediano calibre. Este hallazgo se documentó en 7 pacientes. Y la forma linfomonocuclear (LMN), considerada así cuando prevalecieron linfocitos, monocitos o plasmocitos en el infiltrado inflamatorio de la pared del vaso y su alrededor, independiente del calibre del mismo, se presentó en cinco pacientes. Un paciente mostró un infiltrado mixto y para cooperaciones se tuvo en cuenta como LCC. En el paciente número 2 el

infiltrado estuvo dado casi en su totalidad por eosinófilos y no se consideró para comparaciones, las cuales se establecieron entre 8 del tipo LCC y 5 del tipo LMN. (Tabla IV).

En el grupo de LCC hubo 7 mujeres y 1 hombre con edad media 45.8 años (24 - 73 años), al momento de diagnosticarse la vasculitis y para el grupo de LMN la edad media fue de 43.8 años (27 - 63 años) lo cual no mostró diferencia estadísticamente significativa. En cuanto al tiempo de evolución del SSP hasta la aparición de la vasculitis este fue en promedio de 76.6 meses (0 - 240 meses) para la LCC contra 22.4 meses (3 - 60 meses) para el tipo LMN con un valor estadístico no significativo. Tampoco hubo diferencias en relación a manifestaciones glandulares o extraglandulares, entre los dos grupos. En cuanto a las alteraciones serológicas destaca el hecho de que el 100% de los pacientes con LMN, mostraban títulos de FR mayores o iguales a 1:10.240, mientras que solo el 42.8% de los del grupo de LCC lo tenía; esto tampoco alcanzó significado estadístico. Las crioglobulinas/cricfibrinógeno se presentaron en el 80% de los casos de LMN contra el 12.5% observado para la LCC con $p < 0.02$. La fracción C4 estuvo por debajo de lo normal en el 60% en el grupo de LMN y solamente en el 12.5% de los de LCC con valor de $p = 0.11$ (NS). Así mismo fueron semejantes en cuanto a la frecuencia de presentación de ANA positivos. C3 bajo, inmunoglobulinas altas, viscosidad sérica aumentada, hiperglobulinemia o creatinina sérica por encima de lo normal. Tampoco hubo diferencias en los exámenes de gabinete realizados.

En relación a los resultados de los estudios de inmunorregulación (ver tabla VI) como ya se mencionó se efectuaron en 8 de los 14 pacientes, 7 mujeres y 1 hombre y se encontraron los hallazgos ya descritos, y comunes a todos aquellos pacientes con SSP, pero además destaca lo siguiente: La producción basal de IL-1 estuvo significativamente más alta, ($p = 0.0001$) en el grupo de pacientes con SSP y Vasculitis, promedio: 2.46 (DE: 0.94), que en los dos grupos de controles, promedio: 0.72 (DE: 0.28) para el grupo de SSP sin vasculitis y promedio: de 0.42 (DE:0.15) para los controles sanos. La citotoxicidad natural estuvo baja en los dos grupos de pacientes con SSP, mientras la citotoxicidad en presencia de Interferon gamma (IF γ) fue más baja en los pacientes con SSP y vasculitis, promedio: 18.5 (DE: 5.9), que en los controles, con promedio: 26.2 (DE: 5.09) para controles con SSP sin vasculitis y promedio: 43.6 (DE:7.79) para los controles sanos, alcanzando significado estadístico ($p = 0.001$). Además se encontró diferencia en el número de células CD4 con promedio de 35.25 (DE:3.26) para el grupo de pacientes (SSP y vasculitis), mientras el promedio fue de 40.125 (DE:3.92) para los controles (SSP sin vasculitis) y de 42.25 (DE:253) en sanos con una $p=0.01$. No hubo diferencias en cuanto al número de CD3, ni tampoco en la producción de IL-1 en respuesta a LPS, ni en la producción de IL-2 o en la respuesta a la misma.

Se analizaron además estos estudios de alteraciones celulares de acuerdo al tipo de vasculitis. (Ver tabla VII). Para comparar hubo 4 pacientes con vasculitis del tipo LCC y 3 con el tipo LMI, aquí las diferencias aunque no mostraron significado estadístico, se observaron entre los siguientes parámetros: aumento en el número de células CD4,

con promedio: 37.25 (DE: 3.59) para el grupo de LCC contra un promedio de : 32.3 (DE:1.52) para los de LMN, la producción basal de IL-1 fue considerablemente más alta en LCC, con promedio: 2.7 (DE: 1.14), que en LMN con promedio: 1.8 (DE: 0.85) y en la respuesta a IL-2 con promedio: 9314.7 (DE: 1918.9) para la LCC y promedio:7389 (DE: 2925.4) para los de LMN. sin embargo la muestra es pequeña y por lo tanto resulta inadecuado establecer comparaciones.

Cinco de los 14 pacientes recibieron prednisona (PDN), a dosis variables como único tratamiento para su enfermedad, otros 4 fueron tratados con PDN más ciclofosfamida (CFM) oral con una duración en su administración que varió para cada caso en particular, tres pacientes más recibieron PDN más azatioprina (AZT) y otro AZT solamente. Además hubo un caso que se trató con PDN y D-Penicilamina (DP).

DISCUSION:

Esta serie de pacientes con SSP muestra al igual que otras (8, 13, 26, 43, 44) una frecuencia mayor en mujeres (92.8%). Se observó una relación mujer : hombre de 7:1 entre el grupo de pacientes con vasculitis LCC; mientras que en el grupo de vasculitis LMN todos fueron mujeres a diferencia de lo reportado por Molina et al (26). La edad promedio de los enfermos también está de acuerdo con lo informado previamente (13, 36, 29).

Las manifestaciones glandulares y extraglandulares encontradas en nuestros pacientes muestran algunas diferencias con lo reportado en la literatura (8,13,40,44). En cuanto a los hallazgos en piel destaca la presencia de infartos y úlceras cutáneas en el 23% de los casos, no hay en otras series informes al respecto y tampoco en relación a la presencia de livedo reticular en pacientes con vasculitis lo cual se observó en la tercera parte de nuestros pacientes. El fenómeno de Raynaud fué un hallazgo más frecuente en nuestra serie, que lo encontrado por otros autores (7, 13, 42), esto, aunado a la presencia de crioglobulinas (presentes en el 71% de los pacientes con fenómeno de Raynaud) podría representar tal como lo sugiere Tzioufas et al (42) un marcador temprano de vasculitis en pacientes con SSP.

Dentro de las manifestaciones clínicas cabe resaltar la importancia del compromiso renal en este grupo de pacientes con SSP y vasculitis puesto que ocurrió en el 42.8% de los casos. comparable a lo encontrada por otros autores como Alexander, M.E. y Siamopoulos et al (7, 33), para pacientes con SSP sin vasculitis, este último describe

36 pacientes con SSP y compromiso renal, con mayor frecuencia de ATR. Los dos casos de glomerulonefritis en nuestro estudio correspondieron al tipo membrano-proliferativa, uno de ellos tenía títulos altos de crioglobulinas con C3 y C4 bajos, lo cual podría explicar la participación de complejos inmunes (CI) en la patogenia del daño glomerular con un mecanismo similar al propuesto para la nefropatía que se observa en la Crioglobulinemia Mixta Esencial (CGME) o en la crioglobulinemia asociada a LEG y nefritis (22). La otra enferma con glomerulonefritis en cambio no mostro disminución de componentes del complemento, ni crioglobulinas pero tuvo factor reumatoide de 1:1280 y viscosidad sérica muy alta, lo cual sugiere que el daño glomerular, podría estar dado por CI de factor reumatoide IgG, y el daño intersticial por alteración del flujo sanguíneo peritubular (36). Estos dos casos se asemejan a los informados por Moutsopoulos et al, en 1978 (28), y al descrito por Tsial et al y citado en la referencia (36).

El compromiso neuromuscular estuvo dado principalmente por mononeuritis múltiplex que se presentó en el 35.7% de los casos, siendo menor que lo informado por Tzokos et al (40) en sus 9 pacientes con SSP y vasculitis, pero similar a la citada por Michel Alexander (7) que va de 10 - 30%. Un hallazgo interesante fué el de encontrar un caso de mielitis transversa en uno de nuestros enfermos que además ,tenía títulos altos de FR, crioglobulinemia, C3 bajo y viscosidad sérica alta y sin vasculitis cutánea. Los casos reportados de mielitis transversa en SSP son muy escasos y solo hay un informe hecho por el grupo de E. Alexander (9.b) que corresponde a tres casos de un grupo de 10 pacientes que mostraron compromiso de médula

espinal una con mielitis transversa y dos más con mielopatía crónica progresiva sin embargo no fué posible establecer alguna correlación con otras manifestaciones extraglandulares o con alteraciones serológicas.

En contraposición a lo informado en los trabajos de Alexander E.L. et al (6,9,9b,26,27,30), sobre la serorreactividad de los pacientes con vasculitis LCC, nosotros no encontramos diferencias serológicas entre los dos tipos de vasculitis que se compararon, con excepción de la alta frecuencia de presentación de crioglobulinas en el grupo de LMN (80%, $p=0.03$). Estas globulinas no fueron comparadas en los trabajos citados previamente.

La presencia de crioglobulinas ha sido tradicionalmente asociada a las vasculitis por hipersensibilidad o LCC (2,15), sin embargo la asociación observada en nuestros pacientes con vasculitis LMN podría sugerir que, este tipo de vasculitis con infiltrado de células mononucleares fuera una etapa más tardía de un mismo proceso inflamatorio. Otro punto de apoyo en favor de esta teoría estaría dado por los casos de inflamación vascular con presencia de infiltrado mixto, uno de nuestros pacientes y cinco del grupo de Alexander E.L. (27), esto representaría un estado intermedio. De esta forma sería lógico el no encontrar diferencias clínicas o serológicas como muestra esta serie. Provost, T.T. et al (30) comentan que biopsias repetidas en pacientes con vasculitis LMN no han demostrado la fase neutrofílica de las mismas, este parece, contrario a la secuencia lógica de la inflamación de ir de una fase aguda a una más crónica hasta la cicatrización.

La patogenia de la vasculitis en SSP ha sido discutido por varios autores (26,28,29,36,40). En este estudio se encontró FR (+) en el 78.5%, crioglobulinas en más de la mitad de los casos, C3 bajo en el 64% e inmunoglobulinas altas en casi el 100% y viscosidad sérica por encima de lo normal en la totalidad de los pacientes en los que se determinó, con todo lo anterior se podría inferir que la presencia de CI de diversas clases, con depósito de los mismos en la pared de los vasos, puede jugar un papel patogénico importante acorde con lo propuesto por Alarcón-Segovia (2) para las vasculitis de origen inmunológico.

Por último comentaremos las alteraciones de la inmunidad celular ocurridas en nuestros pacientes y su posible participación en la patogénesis del daño vascular, se encontraron diferencias significativas en la producción basal de IL-1 (casi el doble que en los controles), en la citotoxicidad en presencia de interferón: (gamma), más baja en los pacientes que en los controles y en el número de células T de ayuda (CD4), menor en pacientes que en controles. Se sabe que la IL-1 promueve la producción de reactantes de fase aguda, causa inducción de neutrofilia, tiene actividad procoagulante en la superficie de las células endoteliales y un efecto inductor sobre células T, particularmente CD4 (1,25). Por tanto es probable, que a través de la interacción de todos estos mecanismos se pueda producir el daño en los vasos, lo cual sería más evidente en la vasculitis de tipo leucocitoclástica donde hubo mayor número de CD4 y mayor producción basal de IL-1 que en los pacientes con VLMN.

Con las reservas del caso, dado lo pequeño de la muestra, creemos que estas alteraciones de la regulación inmune de células T, con la activación resultante de células B y la subsecuente producción de autoanticuerpos, son diferentes para los tipos de vasculitis o por lo menos para la que se presenta en el SSP. El trabajo de Alarcón-Segovia et al (3) plantea que los autoanticuerpos generados contribuyen a la disregulación y pueden influenciar o determinar las manifestaciones clínicas o en este caso el órgano afectado. Se requerirá sin embargo de estudios posteriores con muestras más grandes para confirmar la hipótesis planteada aquí.

CONCLUSIONES.

- 1.- La vasculitis en el SSP se presenta más frecuentemente en mujeres que en hombres como ya ha sido informado.
- 2.- El Fenómeno de Raynaud puede ser un marcador clínico temprano de la presencia de vasculitis en pacientes con SSP.
- 3.- La vasculitis en el SSP se encuentra asociada a otras manifestaciones extraglandulares graves de la enfermedad tales como compromiso neurológico, daño renal y pulmonar.
- 4.- La vasculitis en el SSP esta relacionada a mayor serorreactividad sin diferencia entre sus tipos.
- 5.- El daño vascular que se presenta en el SSP puede ser de dos clases, de acuerdo al tipo de infiltrado inflamatorio, neutrofílica o leucocitoclástica y linfomononuclear.
- 6.- No hay diferencias clínicas entre pacientes con los dos diferentes tipos de vasculitis en el SSP.
- 7.- La vasculitis que se presenta en el SSP se asocia a alteraciones de la regulación inmune que pudieran estar implicadas en la patogénesis del daño vascular. Estas alteraciones de la inmunorregulación no difieren para los dos tipos de vasculitis que se

compararon. Se requieren estudios similares con un mayor número de pacientes para precisar si existe una vía patogénica diferente para cada tipo de vasculitis o si por el contrario hay un mecanismo común.

TABLA I. CARACTERISTICAS GENERALES. PACIENTES SSP Y VASCULITIS.

PACIENTE	SEXO	EDAD AL DX.	TIEMPO DE EVOLUCION *	LOCALIZACION VASCULITIS
1 - GAO	F	53	INICIO	PIEL
2 - EZM	F	52	6	PIEL
3 - MESO	F	24	12	NERVIO
4 - RMH	F	72	240	PIEL
5 - LCC	M	43	1	PIEL
6 - NJC	F	36	60	PIEL
7 - ATA	F	66	36	MUSCULO
8 - JGR	F	39	180	PIEL
9 - OMA	F	46	64	PIEL
10 - MAGS	F	46	3	PIEL
11 - MLR	F	73	12	PIEL
12 - ARV	F	50	64	PIEL
13 - ANJ	F	50	12	PIEL
14 - ARMH	F	27	1	NERVIO
PROMEDIO	-	47.7	62.2	-

* MESES

TABLA II. ALTERACIONES DE LABORATORIO. PACIENTES CON SSP Y VASCULITIS

PACIENTE	VSO	F. ALC	TGO	TGP	CrS	ANALISIS DE ORINA				GLOBULINAS.
						pH	PROT	GR	Hb	
1- GAO	↑	NL	NL	NL	↑	↑	+	-	-	↑
2- EZM	↑	NL	↑	↑	NL	NL	-	-	-	↑
3- MESO	↑	NL	NL	NL	NL	↑	+	-	-	NR
4- RMH	↑	NR	NR	NR	↑	NL	+	-	+	↑
5- LCC	↑	↑	NR	NL	NL	NL	+	+	+	↑
6- NJC	↑	NL	NL	NL	NL	↑	-	-	-	↑
7- ATA	↑	NL	NL	NL	NL	↑	+	+	+	NL
8- JGR	↑	NL	NL	NL	NL	↑	-	+	+	↑
9- OMA	↑	NL	NL	NL	↑	NL	+	+	+	↑
10- MAB	↑	NL	NR	NR	NL	NL	-	+	-	↑
11- NLR	↑	NL	↑	NL	NL	NL	-	+	+	NL
12- ARV	NL	NR	NR	NR	NL	NL	-	-	-	↑
13- ARJ	↑	NL	NR	↑	NL	NL	-	-	-	NL
14- ARMH	↑	↑	NL	NL	NL	↑	-	-	+	↑

VSO: VELOCIDAD DE SEDIMENTACION GLOBULAR; F.ALC: FOSFATASA ALCALINA; CrS: CREATININA; PROT: PROTEINA; GR: ERITROCITOS; Hb: HEMOGLOBINA; NL: NORMAL; NR: NO REALIZADO; ↑: AUMENTADO; +: PRESENTE; -: AUSENTE.

TABLA III. ALTERACIONES SEROLOGICAS. EN LOS PACIENTES CON SSP Y VASCULITIS.

PACIENTE	* F. R	ANA	SS-A	CrGb	C3†	C4†	IgG†	IgM†	IgA†	VISCOSIDAD SERICA †
1 - GAG	1:82920	-	NR	NR	+	NR	+	+	+	+
2 - EZM	1:10.240	+	NR	NR	+	+	+	+	+	+
3 - MESO	-	+	NR	+	-	+	+	-	-	NR
4 - RMH	1:82920	-	NR	NR	+	NR	+	+	-	+
5 - LCC	1:40920	-	NR	NR	-	NR	+	+	+	+
6 - NJC	1:327.680	+	NR	+	+	+	+	+	+	+
7 - ATY	1:10.240	+	NR	+	+	+	-	+	-	+
8 - JBR	1:1280	+	NR	-	+	-	+	-	+	+
9 - OMA	1:1280	+	+	-	-	-	+	+	-	+
10 - NAGS	-	-	NR	+	-	-	+	+	-	+
11 - MLR	1:1280	+	NR	NR	-	-	NR	NR	NR	+
12 - ARV	1:2060	-	NR	-	+	NR	+	+	+	+
13 - ARJ	-	+	NR	+	+	-	-	+	-	-
14 - ARMH	1:20480	+	+	+	+	-	+	+	-	+

*: TITULO MAS ALTO; +:POSITIVO; -:NEGATIVO; NR: NO REALIZADO; CrGb: CRIOGLOBULINAS
FR: FACTOR REUMATOIDE; ANA: ANTICUERPOS ANTI-NUCLEARES.

TABLA IV: HALLAZGOS CLINICOS Y DE LABORATORIO. PACIENTES CON SSP Y TIPOS DIFERENTES DE VASCULITIS.

GRUPO	EDAD \bar{X} AÑOS	TIEMPO DE EVOLUCION \bar{X} MESES	VASCULITIS		VASCULITIS		VASCULITIS		FENOMENO		CRGb		VISCOSI											
			EN PIEL	# N ^o	EN NERVIO	# N ^o	EN MUSCULO	# N ^o	DE RAYNAUD	# N ^o	DAÑO RENAL	FR (+)	FR ≥10240	CRGb O CrFb	CS†	C4† DAD S.†								
VLCC n = 8	48.8 AÑOS	76.6 MESES	7	(87.5)	1	(12.5)	—		2	(25)	2	(25)	7	(87.5)	3/7	(42.8)	11	(12.5)	4	(50)	11	(12.5)	7	(87.5)
VLMN n = 5	43.8 AÑOS	22.4 MESES	4	(80)	1	(20)	1	(20)	4	(80)	2	(40)	3	(60)	3/3	(100)	4	(80)	4	(80)	3	(60)	4	(80)
P	NS	NS	NS		NS		NS		NS		NS		NS		NS		4.0.03	NS		NS		NS		NS

• N^o (%); FR: FACTOR REUMATOIDE; CRGb: CRIOGLOBULINA; CrFb: CRIOFIBRINOGENO; NS: NO SIGNIFICATIVA

TABLA V. CARACTERISTICAS DE PACIENTES CONTROLES CON SSP SIN VASCULITIS.

PACIENTE	SEXO	EDAD INICIO	EVOL. SSP*	COMP. ARTIC	COMP. PIEL	FENOM. RAYNAUD	FR	VS	CS
1	F	42	36	+	LR	+	I:163840	NL	↓
2	F	38	6	-	LR	+	-	↑	NL
3	F	23	1	+	LR	+	I:655360	NL	↓
4	F	44	96	+	-	+	I:163840	↑	NL
5	F	63	72	+	-	-	I:2448	↑	NR
6	F	54	36	-	-	-	I: 160	↑	↓
7	F	30	36	+	-	-	I:81920	NL	↓
8	F	48	24	-	LR	-	I:5120	NL	NR

* EN MESES ; +:POSITIVO; -:NEGATIVO; LR:LIVEDO RETICULAR; FR:FACTOR REUMATOIDE (TITULO)
 VS: VISCOSIDAD SERICA; ↑:ALTA; ↓:BAJA; NL:NORMAL; NR:NO REALIZADO.

TABLA VI. ESTUDIOS CELULARES. PACIENTES CON SSP MAS VASCULITIS Y CONTROLES #

	N° DE CD4	N° DE CD8	PRODUCCION BASAL IL - 1	RESPUESTA IL - 1 A LPS	PRODUCCION DE IL - 2	RESPUESTA A IL - 2	CITOTOXI- CIDAD	CITOTOXICI- DAD CON IF - γ
PACIENTES SSP MAS VASCU- LITIS, n=8	38.26 [#] (3.28)	27.82 (4.88)	2.46 [#] (0.94)	3.02 (1.18)	4.43 (1.37)	8884.7 (2458.1)	16.8 (3.42)	16.8 [#] (5.68)
CONTROLES SSP n=8	40.12 (3.82)	27.5 (4.5)	0.72 (0.28)	4.18 (1.39)	4.31 (1.18)	14816.8 (4203.4)	17.1 (4.43)	26.2 (5.08)
CONTROLES SANOS n=8	42.25 (2.53)	28.12 (3.05)	0.42 (0.15)	17.7 (2.67)	—	—	31 (6.20)	43.6 (7.79)

IL - 1: INTERLEUKINA 1 ; IL - 2: INTERLEUKINA 2 ; LPS: LIPOPOLISACARIDOS ; IF - γ : INTERFERON γ
\bar{x} : PROMEDIO (DESVIACION ESTANDAR) ; # PARAMETROS CON DIFERENCIA SIGNIFICATIVA.

TABLA VII. ESTUDIOS CELULARES. PACIENTES CON SSP. COMPARACION DE ACUERDO AL TIPO DE VASCULITIS.

	N° DE CD4	N° DE CD8	PRODUCCION BASAL IL - 1	RESPUESTA IL - 1 A LPS	PRODUCCION DE IL - 2	RESPUESTA A IL - 2	CITOTOXI- CIDAD	CITOTOXICI- DAD CON IF - γ
PTES. CON SSP Y VLCC n=4	37.26 (3.59)	28.6 (5.97)	2.7 (1.14)	3.7 (0.83)	4.0 —	9314.7 (1918.0)	17.2 —	18 (2.94)
PTES. CON SSP Y VLMM n=3	32.3 (1.82)	29 (1.0)	1.8 (0.88)	3.4 (1.27)	4.4 —	7389 (2925.4)	14 —	19.3 (8.38)

VLCC: VASCULITIS LEUCOCITOCLASTICA. VLMM: VASCULITIS LINFOMONONUCLEAR. IL-1: INTERLEUKINA 1
IL-2: INTERLEUKINA 2. LPS: LIPOPOLISACARIDOS. IF - γ : INTERFERON γ . \bar{x} : PROMEDIO (DESVIACION ESTANDARI

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

Figura 1.-COMPROMISO GLANDULAR.
Pacientes con SSP y vasculitis.

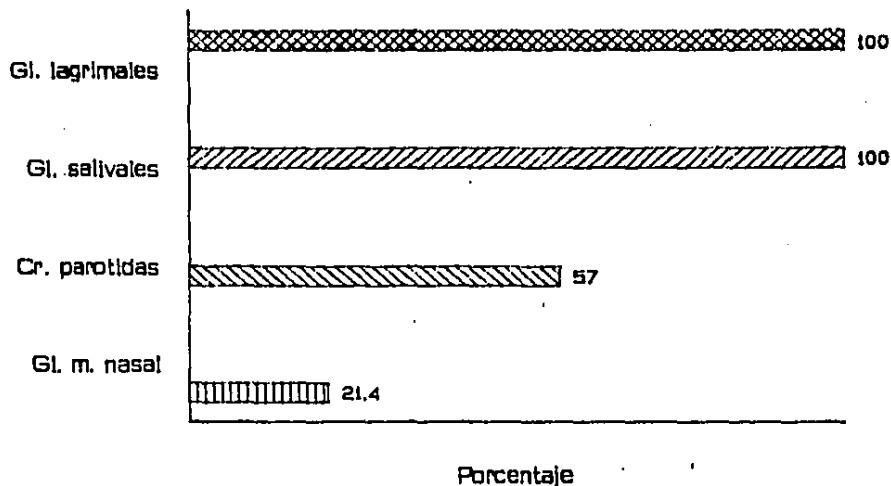
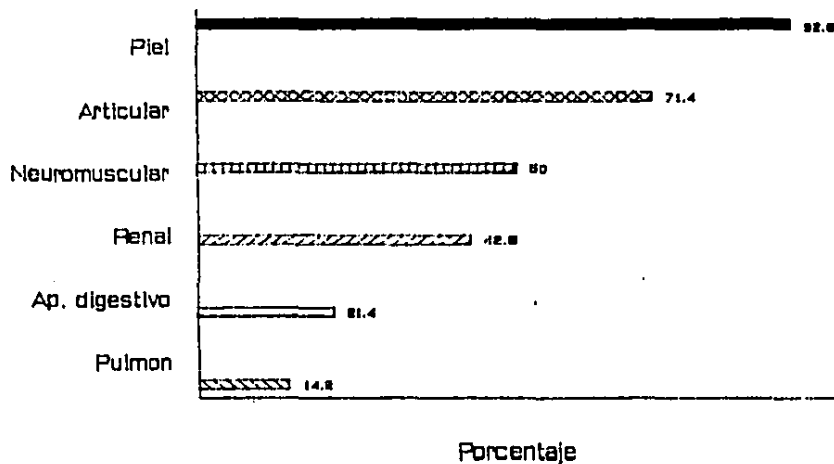
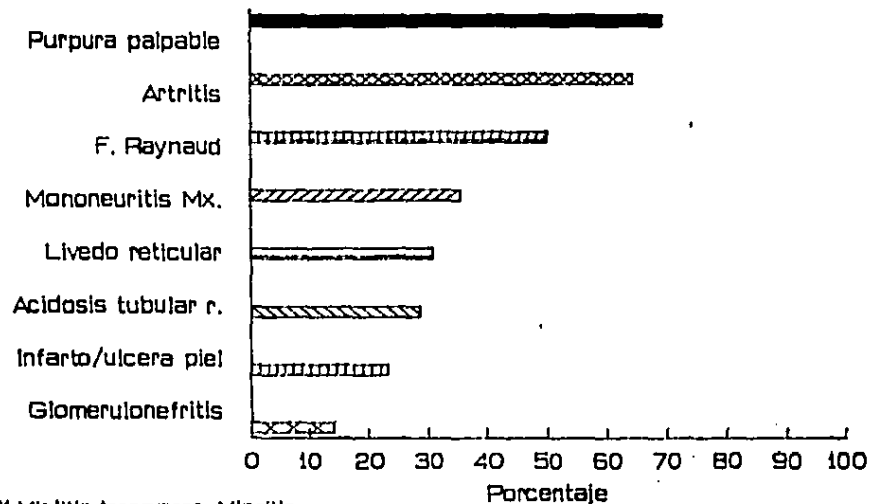


Figura 2.-COMPROMISO EXTRAGLANDULAR.
Pacientes con SSP y vasculitis.



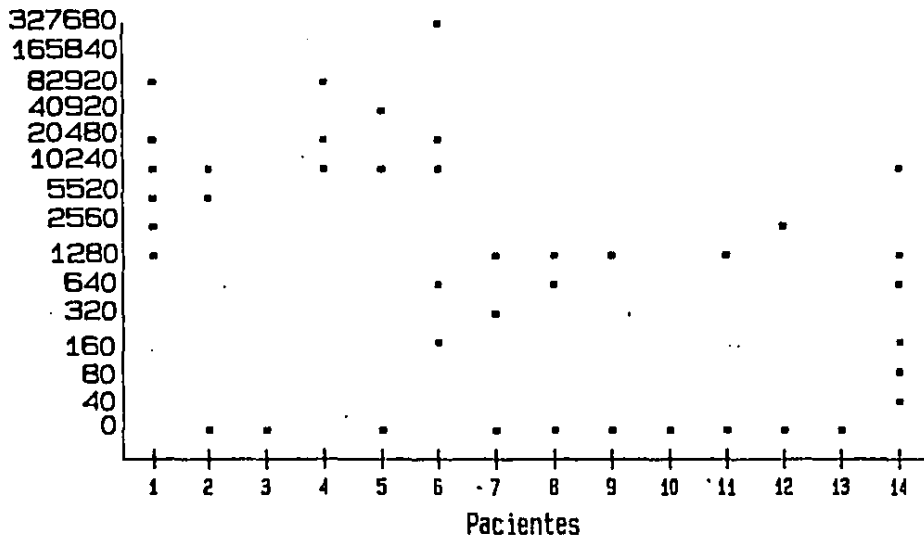
Por órgano o sistema.

Fig. 3.-MANIFESTACIONES EXTRAGLANDULARES
Pacientes con SSP y vasculitis.



con 7.1% Mielitis transverse, Miositis,
Reflujo G-E, Bronquitis crónica, NAVCF.

Figura 4.- Titulos de factor reumatoide.
Pacientes con SSP y vasculitis.



BIBLIOGRAFIA.

- 1.- Alarcón - Riquelme, M.E. y Alarcón - Segovia, D.. Interleuquina - 1 Factor multipotencial en la patogenia de enfermedad. Dolor e inflamación 1989; 2:53.
- 2.- Alarcón - Segovia, D.. The necrotizing vasculitides. A new pathogenetic classification. Med. Clin. N. AM. 1977; 61:241.
- 3.- Alarcón - Segovia, D., Alcocer - Varela, J., Diaz - Jouanan, E.. The connective tissue disease as disorders of immune regulation. Clin. Rheum. Dis. 1985; 11:451.
- 4.- Alarcón - Segovia, D., Gonzalez - Jiménez, Y., Barza, L.R., et al. Radioisotopic evaluation of salivary gland dysfunction in Sjogren's Syndrome. Am. Rheumatol Radium Ther Nucl Med. 1971; 112:373.
- 5.- Alarcón - Segovia, D., Ibañez, B., Hernandez - Ortiz, J., et al. Salivary gland involvement in diseases associated with Sjogren's Syndrome. I. Radionuclide & Roentgenographic Studies. J. Rheumatol. 1974; 1:159.
- 6.- Alcocer - Varela, J. Alarcón - Segovia, D.. Estudios inmunológicos en pacientes con Síndrome de Inmunodeficiencia adquirida. Rev. Invest Clin (Mex). 1987; 37: 19.
- 7.- Alexander, M.E. Clinical aspects of Sjogren's Syndrome. South Med J 1984; 79:857.
- 8.- Alexander, E.L., Arnett, F.C., Provost, T.T. et al. Sjogren's Syndrome: Association of anti - Ro (SS-A) antibodies with vasculitis, hematologic abnormalities, and

- serologic hyperreactivity. *Ann Intern. Med.* 1983; 98:155.
- 9.- Alexander, E.L. & Provost, T.T.. Sjogren's Syndrome. *Arch Dermatol* 1987; 123:801.
- 9b.- Alexander, E.L., Provost, T.T., Stevens, M., et al. Neurologic complications of primary Sjogren's Syndrome. *Medicine* 1982; 61: 247.
- 10.- Alsbaugh, M.A., Tan, E.M.. Antibodies to cellular antigens in Sjogren's Syndrome. *J. Clin. Invest.* 1975; 55:1067.
- 11.- Arnett, F.C., Edworthy, S., Block, D.A., et al. The 1987 revised ARA criteria for rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1987; 30:817.
- 12.- Blaylock, W.M., Waller, M., Normansell, D.E.. Sjogren's Syndrome: Hyperviscosity and intermediate complexes. *Ann Int. Med.* 1974; 80:27
- 13.- Bloch, K.J., Buchanan, W.W., Kohl, M.J., et al.. Sjogren's Syndrome. A clinical, pathological, and serological study of sixty - two cases. *Medicine* 1963; 44:137.
- 14.- Bohan, A., Peter, J.B.. Polymyositis and dermatomyositis. *N Eng J Med* 1975; 292: 344, 403
- 15.- Cupps, T.R. and Fauci, A.S.. The vasculitides. Philadelphia. W. B. Saunders Co. 1981.
- 16.- Fox, R.I., Robinson, C.A., Curd, J.G., et al. Sjogren's Syndrome. Proposed criteria for classification. *Arthritis Rheum.* 1986; 29:577.
- 17.- Fox, R.I.. Immunoregulation in Sjogren's Syndrome. *ECG.* 1987; 7: 60
- 18.- Hamburger, M.I., Moutsopoulos, H.M., Lawley, F.J. et al. Sjogren's Syndrome: A defect in reticuloendothelial system.

- Fc-receptor-specific clearance. *Ann Intern Med.* 1979; 91:534.
- 19.- Hannon, C.E., Deng, J.S., Peebles, C.L., et al. The importance of tissue substrate in the SS-A/Ro antigen-antibody system. *Arthritis Rheum.* 1984; 27:166.
- 20.- Homma, M., Tejo, T., Akizuki, M., et al. Criteria for Sjogren's Syndrome in Japan. *Scand. J. Rheumatol.* 1986; Suppl 61:24
- 21.- Lawley, T.J., Moutsopoulos, H.M., Katz, S.I. et al. Demonstration of circulating immune complexes in Sjogren's Syndrome. *J. Immunol* 1979; 123:1382.
- 22.- Lightfoot, R.W.Jr.. Cryoglobulinemia and other dysproteinemias. In Kelley, Harris, Ruddy and Sledge. *Textbook of Rheumatology*. 2nd Edition. W.B. Saunders company. Philadelphia. 1982. pp. 1337-1350.
- 23.- Manthorpe, R., Oxholm, P., Prause, J.U., et al. The Copenhagen criteria for Sjogren's Syndrome. *Scand J. Rheumatol.* 1986; Suppl 61:19.
- 24.- Masi, A.T., Rodnan, G.P., Medsger, T.A.Jr., et al. Preliminary criteria for the classification of systemic Sclerosis (Scleroderma). *Arthritis Rheum* 1980; 23:561.
- 25.- Maury, C.P.J.. Interleukin 1 and the Pathogenesis of inflammatory diseases. *Acta Med Scand* 1986; 220:271.
- 26.- Molina, R., Provost, T.T., & Alexander, E.L.. Two types of inflammatory vascular disease in Sjogren's Syndrome. *Arthritis Rheum* 1985; 28:1251.
- 27.- Molina, R., Provost, T.T., & Alexander, E.L.. Peripheral inflammatory vascular disease in Sjogren's Syndrome.

- Arthritis Rheum 1985; 28: 1341.
- 28.- Moutsopoulos, H.M., Balow, J.E., Cawley, T.J., et al .. Immune complex glomerulonephritis in sicca syndrome. Am J Med 1978; 64:955.
- 29.- Moutsopoulos, H.M., Chused, T.M., Mann, D.L., et al. Sjogren's Syndrome: Current issues. Ann Int Med 1980; 92:216.
- 30.- Provost, T.T., Vasily, D., & Alexander, E. Sjogren's Syndrome. Cutaneous, immunologic and nervous system manifestations. Neurol. Clin. 1987; 5:405.
- 31.- Ramirez - Mata, M., Peña - Ancira, F.F., Alarcón - Segovia, D.. Abnormal esophageal motility in primary Sjogren's Syndrome. J. Rheumatol 1976; 3:63.
- 32.- Ropes, M.W., Bennett, G.A., Cobb, S., et al. 1958 revision of diagnostic criteria for rheumatoid arthritis. Bull Rheum Dis. 1958; 9:175.
- 33.- Sismopoulos, K.C., Mavridiz, A.K., Elisaf, M., et al.. Kidney involvement in Primary Sjogren's Syndrome. Scand J Rheumatol 1986; Suppl. 61:156.
- 34.- Singer, J.M., Plotz, C.H.. The latex fixation test. I. Application to the serologic Diagnosis of rheumatoid. Arthritis. Am. J. Med. 1954; 21:888.
- 35.- Skopculi, F.N., Drosos, A.A., Pappaioannu. I., et al. Preliminary diagnostic criteria for Sjogren's syndrome. Scand. J. Rheumatol. 1986; Suppl. 61:22.
- 36.- Tsalal, N., Moutsopoulos, H.M., Passan, S.S.. Sjogren's Syndrome. Springer-Verlag. Berlin. Heidelberg. 1987.
- 37.- Tan, E.M.. Relationship of nuclear staining patterns with

- precipitating antibodies in Systemic Lupus Erythematosus. *J. Lab. Clin. Med.* 1967; 70:800.
- 38.- Tan E.M., Cohen, A.S., Fries, J.F., et al. The 1982 revised criteria for the classification of Systemic Lupus Erythematosus (SLE). *Arthritis Rheum* 1982; 25:1271.
- 39.- Tarpley, T.M., Anderson, L.B., and White, C.L.. Minor salivary gland involvement in Sjogren's Syndrome. *Oral Surg.* 1974; 37: 64.
- 40.- Tsokos, M., Lazon, S.A., & Moutsopoulos, H.M.. Vasculitis in Primary Sjogren's Syndrome. *Am. J. Clin. Pathol* 1987; 88:26.
- 41.- Tziouas, E.B., Chiras, C.D., Dracos, A.A. et al. Oesophageal dysfunction in patients with Primary Sjogren's Syndrome. *Ann Rheum Dis* 1985; 44:610.
- 42.- Tzioufas, A.g., Manoussakis, M.N., Costello, P., et al.. Cryoglobulinemia en autoimmune rheumatic diseases. *Arthritis Rheum.* 1986; 29:1095
- 43.- Whaley, K., Webb, J., McAvoy, B.A., et al.. Sjogren's Syndrome: 1. Sicca components. *Quart. J Med* 1973; 42: 279.
- 44.- Whaley, K., Webb, J., McAvoy, B.A., et al.. Sjogren's Syndrome:2. Clinical associations and immunological phenomena. *Quart. J Med* 1973; 42:513
- 45.- Whitthouse, A.C., Euclie, C.E., Nagaya, H., et al.. Macroglobulinemia and vasculitis in Sjogren's Syndrome, Experimental observations relating to pathogenesis. *Am J Med* 1967; 43:679.