



11220
6
24

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO**

Facultad de Medicina

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

**CENTRO MEDICO NACIONAL 20 de NOVIEMBRE
I.S.S.S.T.E.**

VASCULITIS E INFECCION VIRAL

**T E S I S
DE POSTGRADO**

Para Obtener el Título de:

**ESPECIALISTA EN
INMUNOLOGIA CLINICA Y ALERGIA**

P R E S E N T A :

DRA. NOBA ERNESTINA MARTINEZ AGUILAR

ASESOR: DRA. MA. EUGENIA VARGAS CAMAÑO



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

MEXICO, D. F.

1996

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.



Instituto de Seguridad y
Servicios Sociales para
los Trabajadores del
Estado

CENTRO MEDICO NACIONAL
"20 DE NOVIEMBRE"
INMUNOLOGIA CLINICA



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
CMN. 20 DE NOVIEMBRE
I.S.S.S.T.E.

VASCULITIS E INFECCION VIRAL

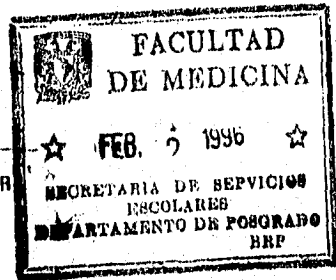
AUTOR: MARTINEZ AGUILAR NORA ERNESTINA.

ASESOR: MARIA EUGENIA BARGAS CAMAÑO.

INMUNOLOGIA Y ALERGIA.

1995.

DRA. MARIA EUGENIA VARGAS COMAÑO
ASESORA DE TESIS.
MEDICO INSCRITO AL SERVICIO
DE INMUNOLOGIA Y ALERGIA.



Alfonso J. J. Miranda Feria
DR. ALFONSO J. J. MIRANDA FERIA
PROFESOR TITULAR DEL CURSO
JEFE DEL SERVICIO DE ALERGIA
E INMUNOLOGIA

Jesús de la Cruz Flores
DR. JESUS DE LA CRUZ FLORES
COORDINADOR DE ENSEÑANZA
DE MEDICINA INTERNA

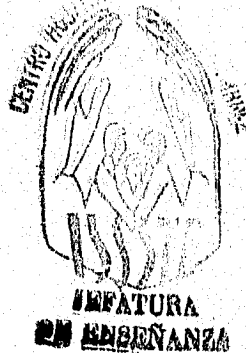
Guerra Eraso Valle
DR. GUERRA ERASO VALLE
JEFE DE INVESTIGACION

Eduardo Lomas Gutierrez
DR. EDUARDO LOMAS GUTIERREZ.
COORDINADORA DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION

Carlos Caballero Rivera
DR. CARLOS CABALLERO RIVERA
SUBDIRECTOR DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

22-1-96
FIRMA DE INVESTIGACION
Y DIVULGACION



DEDICATORIAS Y AGRADECIMIENTOS ESPECIALES.

A MI ESPOSO ANGEL MARIO:

CON TODO MI AMOR, POR EL APOYO QUE SIEMPRE ME HA BRINDADO Y POR EL RESPETO QUE COMO MUJER Y PROFESIONISTA ME PROFESA. POR SER UNA PARTE FUNDAMENTAL DE MI VIDA.

A MIS HIJOS ANGEL MARIO Y AARON ERNESTO:

POR EL SACRIFICIO QUE HAN HECHO JUNTO CONMIGO Y POR SER EL ALICENTE PARA MI SUPERACION CONSTANTE, POR REPRESENTAR LA CONTINUACION DE MI EXISTENCIA, MANIFESTANDO CON ELLOS QUE MI TIEMPO NO HA SIDO INUTIL.

A MI MADRE:

POR SER CONSUELO, AYUDA Y APOYO INCONDICIONAL EN MI VIDA, POR HABERME DADO LAS ARMAS SUFICIENTES PARA SEGUIR SIEMPRE ADELANTE.

A MIS HERMANAS NATASHA Y ERENDIAR :

POR SU APOYO CONSTANTE, SUS ACCIONES Y PALABRAS DE ESTIMULO EN LOS MOMENTOS DIFICILES Y GATOS DESOE SIEMPRE.

A MIS PRIMOS MARIO Y ESPERANZA:

POR ESTAR SIEMPRE DISPUESTOS A AYUDARME, POR LA CONFIANZA QUE ME HAN OTORGADO, SIN IMPORTAR LAS CIRCUNSTNCIAS, POR SER MIS AMIGOS.

A MARI:

POR SU MENTE BRILLANTE E INCOMPREENDIDA, POR SUS ENSEÑANZAS Y AMISTAD. POR SER UN EJEMPLO DE TRABAJO Y PERSEVERANCIA.

A RICARDO:

POR ESTAR SIEMPRE DISPUESTO A AYUDAR AL QUE LO NECESITA, POR SUS PALABRAS DE ALIENTO.

AL DR. RODOLFO GARCIA ROBLES Y DR. GUADALUPE ALVARADO:

POR HABERME APOYADO SIEMPRE QUE LO HE NECESITADO, POR ENSEÑARME QUE EL PEOR ENEMIGO Y EL MEJOR AMIGO QUE TENEMOS SOMOS NOSOTROS MISMOS.

AL DR. ALFONSO JAVIER MIRANDA FERIA:

POR DARME LA OPORTUNIDAD DE ESTAR EN ESTE SERVICIO Y POR LAS FACILIDADES PARA EL DESARROLLO DE ESTE ESTUDIO.

A MIS AMIGOS:

POR HACER QUE MIS MOMENTOS DIFICILES SEAN FACILES.

A LOS PACIENTES:

POR SER QUIENES REALMENTE NOS ENSEÑAN Y POR QUIENES ESPERAMOS NUESTRO ESFUERZO NO SER VANO.

AGRADECIMIENTOS:

• A LA QUIMICA EDITH SANTILLAN, JEFE DE LABORATORIO DEL
CMN. 20 DE NOVIEMBRE Y PERSONAL A SU DIGNO CARGO.

• AL DR. MIGUEL ARGREZ, JEFE DEL BANCO DE SANGRE Y
PERSONAL A SU CARGO.

• AL PERSONAL DE LA BIBLIOTECA, DE ARCHIVO,
ADMINISTRATIVO Y DE ENFERMERIA.

INDICE:

	HOJA N°.
1. RESUMEN	7
2. INTRODUCCION.	8
3. MATERIAL Y METODOS	12
4. RESULTADOS	15
5. DISCUSION	22
6. CONCLUSIONES	25
7. CUADROS Y FIGURAS	18
BIBLIOGRAFIA	25

VASCULITIS E INFECCION VIRAL

Autores: Martínez Aguilar Nora Ernestina, Vargas Camaño María Eugenia, Miranda Feria Alfonso.
Adscripción: Centro Médico Nacional 20 de Noviembre. ISSSTE.

Introducción: Los virus han sido involucrados en lesión endotelial.

Objetivo: Determinar infección viral activa y/o recurrente asociada a vasculitis.

Material y métodos: 17 pacientes, servicio de Inmunología (1994 -1995), con vasculitis primaria: púrpura vascular (PU) 10; enfermedad de Takayasu (ET) 2; poliarteritis nodosa (PAN) 2, eritema nodoso (EN) 2 y vasculitis cerebral (VC) 1. Con valoración inmune integral y anticuerpos antivirales (AA) contra: Hepatitis B (HBU), y C (HCU), Virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), Herpes simple virus (HSU), Citomegalovirus (CMU), Epstein- Barr virus (EBU). Se comparó biometría hemática (bh) y AA en 25 controles sanos.

Resultados: 15 pacientes fueron mujeres. Todos HIV y HBU negativos. Se demostró actividad viral por IgM en 8 pacientes. Cinco con PU, una con ET, una con PAN y una con EN, contra HCU (2), HSU (2), EBU (2), CMU (1), EBU + CMU (1). En el grupo de pacientes se detectaron 14 anomalías en bh. Ningún control sano tuvo IgM positiva, con sólo 4 anomalías en bh. Respecto a IgG, los pacientes exhibieron respuesta inmune alterada, con afección en subpoblaciones linfocitarias y elevación de complejos inmunes circulantes.

Conclusiones: Algunos pacientes con vasculitis primaria presentaron infección viral activa, la característica predominante fue una respuesta inmune anormal.

2. INTRODUCCION.

Las vasculitis se definen como desordenes clínicos, en donde existe inflamación y necrosis de los vasos sanguíneos. La definición de los síndromes clínicos incluyen criterios basados en la dimensión de los vasos sanguíneos involucrados:

1. Vasos de pequeño calibre: a) Infecciosa (hepatitis B - HBU-, citomegalovirus -CMV-, virus de la inmunodeficiencia humana -VIH-, lepra). b) Asociada con enfermedades de la colágena. c) Vasculitis urticariana. d) Reacciones inducidas por drogas. e) Crioglobulinemia. f) Púrpura por hipergammaglobulinemia. g) Enfermedades linfoproliferativas. h) Enfermedades mieloproliferativas. i) Deficiencia de C2 o C4. j) Cirugía de bypass intestinal. k) Idiopática (síndrome de Henoch-Schönlein). l) Poliarteritis microscópica.

2. Vasos de calibre medio: Poliarteritis nodosa, enfermedad de Kawasaki, Granulomatosis de Wegener, vasculitis de Churg-Strauss, enfermedad de Bèçet, vasculitis nodular.

3. Vasos de mediano y gran calibre: Arteritis de células gigantes, Arteritis de Takayasu.(1).

Se ha considerado que la inflamación en vasculitis habitualmente es el resultado de un compromiso pasivo de la vasculatura, aunque se han demostrado anticuerpos anti endotelio (2). El intenso fenómeno inflamatorio de las arterias produce obstrucción vascular con isquemia e infarto, causa de alta morbimortalidad en estos pacientes; habitualmente se requieren altas dosis de inmunosupresores para prevenir estas complicaciones(3).

Frecuentemente en vasculitis de pequeños vasos se identifica, como previamente se ha hecho notar, un agente infeccioso. Es necesario aclarar, que en este trabajo se incluyeron vasculitis de vasos medianos, como la Poliarteritis nodosa y de gran calibre, como la Enfermedad de Takayasu.

¿Qué influencia tienen las infecciones virales en la inflamación endotelial que se traduce por vasculitis?

Los virus se han implicado en lesión del endotelio en forma definitiva desde 1983, en un estudio realizado por Adam y cols. (4). en donde se demostró que 157 pacientes tuvieron que ser sometidos a cirugía vascular por coronariopatía, en asociación con títulos elevados de anticuerpos contra citomegalovirus. En este mismo sentido, el virus de la hepatitis B se asocia a vasculitis y poliarteritis nodosa, como lo muestra el estudio de Guillemin y cols. quien además propone el uso de esteroides asociados con agentes antivirales tales como el interferón alfa 2b y plasmaféresis, concluyendo que la terapia antiviral constituye el régimen terapéutico de primera línea en vasculitis inducida por virus (5,6).

El virus de la inmunodeficiencia humana es un agente etiológico conocido en vasculitis, en un estudio de 148 pacientes sintomáticos, 34 (23%) se documentaron como vasculitis, por la presencia de arteritis necrotizante, no necrotizante, neutrofílica, mononuclear, poliarteritis nodosa, Henoch- Schönlein y de hipersensibilidad a drogas (7). De esta forma Bayrou y cols. reportaron la presencia de anticuerpos anticardiolipina en pacientes con Síndrome de Kawasaki, en asociación a VIH (8).- El virus de las mil ceras, el Epstein Barr también ha sido considerado, tal como lo refieren los trabajos de Muso-et al. y Kikuta- et . al., respectivamente, en los cuales se concluye que la infección crónica por virus de Epstein - Barr juega un papel determinante en la patogénesis de aneurismas (de arterias coronarias, nefritis intersticial masiva), en asociación con Síndrome de Kawasaki (9,10).

Podemos mencionar otros virus y su relación con el daño endotelial de casos perfectamente documentados como : Vasculitis leucocitoclástica (11) y poliarteritis nodosa, asociadas a anticuerpos contra Hepatitis C (12,13).Granulomatosis de Wegener (GW) exacerbada por infección con citomegalovirus (14) , incluyendo datos de infiltrados pulmonares, insuficiencia renal y úlceras cutáneas necrotizantes - toda la sintomatología remitió con ganciclovir. Existen reportes de otros virus asociados a patología del endotelio vascular, como Angiitis granulomatosa cerebral por herpes zoster oftálmico (15), vasculitis con artropatía asociada a hantavirus (16) y trombosis venosa profunda en relación a varicela zoster (17) .

Por lo que hemos señalado, los virus se deben considerar en la actualidad indiscutiblemente asociados en forma importante, con inflamación endotelial, traducida como vasculitis.

Las vasculitis son enfermedades clasificadas como autoinmunes, cuya etiología es multifactorial y el tratamiento se realiza fundamentalmente en relación a alteraciones inflamatorias, en este caso, sólo sintomático y signológico.

Tenemos que definir la participación de la infección viral, en el desarrollo de un proceso autoinmune. Dilucidar más claramente la etiología y prescribir un tratamiento racional enfocado hacia la eliminación de la causa. Así como una mejor comprensión, en la producción de los procesos autoinmunes en relación a los virus, lo que repercutirá en la optimización de tiempo en diagnóstico y tratamiento, así como en disminución de las complicaciones (vasculitis, entre otras), morbilidad y mortalidad producidas por las infecciones virales, consecuentemente se ahorrará en costos, a nivel individual, institucional y nacional.

El objetivo de este estudio es demostrar la presencia de infección viral activa y/o recurrente en pacientes con vasculitis y relacionar la presencia de anticuerpos antivirales en los pacientes con vasculitis. Así como, detectar que tipo de infección viral se asocia más frecuentemente a vasculitis en nuestro medio, correlacionando títulos elevados de anticuerpo con actividad o remisión del proceso vasculítico.

3. MATERIAL Y METODOS.

Se realizó una investigación clínica aplicada, exploratoria, longitudinal, prospectiva y abierta, que no implicó mayor riesgo para los pacientes, que el de la toma de muestras de sangre. En este estudio se incluyeron 17 pacientes que ingresaron al servicio de inmunología del 1 de Enero de 1993, al 30 de Agosto 1995, con el diagnóstico de vasculitis primarias, que se encontraban activas a su ingreso al servicio. Fueron sometidos a determinación de anticuerpos antivirales y evaluación inmunológica integral, datos que fueron tomados como variables en el estudio. Los estudios solicitados fueron los siguientes:

- Biometría hemática completa (valores estandarizados de referencia internacional -UERI-). Se analizarán resultados en valores absolutos, considerando:

Leucocitos normales: más de 4000 y menos de 10000 céls/mm³.

Linfocitos normales: 1000 a 4500 céls/mm³.

Neutrófilos normales: 1500 a 5500 céls/mm³.

Monocitos normales: 10 a 500 céls/mm³.

-Relación Neutrófilo/Linfocito: normal de 1.1 a 2.5 (Valores tomados de tablas de resultados normales internacionales)

- Electroforesis de proteínas (-VERI-).
- Inmunoglobulinas totales: IgG, IgA, IgM. (-VERI-)
- Complejos Inmunes circulantes (CIC): positivos con más de 3.0 mg/dl.
- Subpoblaciones linfocitarias: CD3 (más del 60% de los linfocitos totales).
- Relación CD4 / CD8 : normal 1.5 a 2.5, con valores absolutos de células totales/mm³.
- Anticuerpos contra:

Herpes simplex I (HSU): IgG e IgM, Citomegalovirus (CMV) : IgG e IgM, Epstein Barr Virus (EBV): IgG e IgM, Virus de la Hepatitis B (VHB) y C (VHC) : IgG e IgM. Analizados con la prueba inmunoenzimática para la detección de los anticuerpos IgG e IgM específicas a cada virus.

Los valores de referencia para IgG significativos, se considerarán positivos para infección por arriba de 1:10 000 para HSU y CMV, o positivos en cualquier cifra para HBU / HCU, e IgG >100 UI/ml. para EBV. Con respecto a IgM fueron tomados en cuenta todos los valores positivos para cualquiera de los virus, (cifras tomadas en relación a la bibliografía consultada y a los valores de referencia del laboratorio que realizó el estudio).

El grupo control se constituyó con pacientes sanos, hombres y mujeres, donadores voluntarios del banco de sangre (12 mujeres y 13 hombres). Se les realizaron, biometría hemática y el pannel de anticuerpos antivirales, mismo que se realizó en el grupo de pacientes estudiado. No se realizaron los otros estudios:

-subpoblaciones linfocitarias, complejos inmunes circulantes, electroforesis de proteínas o inmunoglobulinas al grupo control, por el elevado costo que esto implicaría al hospital.

La cédula de recolección de datos se elaboró en forma de resumen clínico que incluía los aspectos relevantes de antecedentes heredofamiliares, personales patológicos, no patológicos y padecimiento actual, así como exploración física, evolución clínica, resultados de laboratorio y tratamiento, el estudio no ameritó hoja de consentimiento del paciente, sólo se le informó que estaría incluido en el estudio.

4. RESULTADOS:

La población en estudio fué agrupada de acuerdo a su padecimiento: Púrpura Vascular (PU) - 10 pacientes, Enfermedad de Takayazu -2, Eritema Nodoso (EN)- 2, Poliarteritis Nodosa (PAN) - 2, Vasculitis cerebral (UC) -1. Fueron excluidos los pacientes con vasculitis secundarias: Lupus eritematoso sistémico, enfermedad reumatoidea, esclerosis sistémica progresiva, dermatomiositis, Raynaud idiopático, vasculitis asociadas a padecimientos mieloinfoproliferativos o a deficiencias de complemento. Se eliminaron dos pacientes de la población en estudio, una que durante su estudio fué diagnosticada como Lupus eritematoso sistémico y otra paciente en la cual no se completaron sus estudios.

BIOMETRIA HEMATICA.

En todos los pacientes y en el grupo control, la fórmula roja (eritrocitos, hemoglobina, volumen corpuscular medio, concentración media de hemoglobina corpuscular), fué normal.

En el grupo de pacientes, se detectaron once de diecisiete con anomalías en cuentas totales de leucocitos. Cuatro con leucocitosis de $10\ 000$ céls/mm³ o mayor, uno con leucopenia (de 4000 céls/mm³ o menor), dos con linfopenia (menor de 1000), tres con monocitosis (mayor de 500 céls/mm³), y uno con ausencia de monocitos. Una de las pacientes con leucocitosis, presentó neutrofilia (14354 céls/mm³) y monocitosis (1384 céls/mm³).(Cuadro 1).

En el grupo control, se detectaron cuatro anomalías en cuentas absolutas leucocitarias, una determinación de leucocitosis, asociada a monocitosis y los tres restantes, monocitosis.(Cuadro 2).

Con respecto a la relación Neutrófilo/Linfocito, se encontró alteración en nueve de diecisiete pacientes. Menor de 1.1 en cinco y mayor de 2.5 en cuatro. Seis de estas anomalías, se relacionaron con otras, en cuentas absolutas de fórmula blanca y tres se presentaron con fórmula blanca normal.

En el grupo control, sólo se observó alteración de la relación neutrófilo/linfocito, en un caso.

La asociación de alteraciones en cuentas absolutas de fórmula blanca y relación neutrófilo/linfocito da un total de catorce pacientes (82%), mientras que en el grupo control, fue un total de cinco en veinticinco casos (20%).

En los pacientes con púrpura vascular, las alteraciones en biometría hemática se presentaron en 8/18:

En enfermedad de Takayasu, 1/2. En Poliarteritis Nodosa y Eritema nodoso: 4/4. En la paciente con vasculitis cerebral 1/1. Solamente en tres pacientes, se encontró una biometría hemática normal, todos ellos, mayores de 40 años, dos mujeres y un hombre.

DETERMINACION DE ANTICUERPOS ANTIVIRALES.

Todas las determinaciones para virus de la hepatitis B, fueron negativas tanto en pacientes, como en el grupo control.

ANTICUERPOS IgM.

En el grupo de pacientes, hubo positividad a anticuerpos contra virus de la hepatitis C en dos de ellos, (ambos con púrpura vascular), uno de ellos (femenino de 35 años), tuvo también positividad para EBU. Cabe agregar que ambos pacientes exhibieron nula respuesta de Inmunoglobulinas a otros virus.

Se encontraron anticuerpos IgM contra HSD en dos pacientes, ambos con púrpura vascular. Positividad para IgM contra EBU en tres pacientes, uno con PU, una con PAN y una con EN (femenino de 19 años), en quien coexistía positividad IgM contra CMU.

También se observaron anticuerpos IgM contra CMU, en una paciente de 43 años, con enfermedad de Takayasu.

En total hubo positividad de IgM contra virus en ocho de diecisiete pacientes. Dos de estos pacientes (uno masculino de 51 años con PU y una femenina de 43 años con ET).

Ninguno de los sujetos del grupo control tuvo IgM positivos.

ANTICUERPOS IgG.

Considerando títulos de IgG; 1:10000 o más, se tuvo positividad en ocho de diecisiete pacientes, seis de ellos con PU, en cuatro coexistieron otros títulos positivos de IgG, tres de ellos asociados a EBU y CMU y uno sólo a EBU.

Las dos pacientes con ET (femeninas de 43 años y 49 años), presentaron asociación a otros anticuerpos, en la primera, asociación de IgG contra EBU y CMU e IgM contra CMU, en la segunda se asoció IgG contra EBU.

En el grupo control hubo títulos elevados de anticuerpos IgG contra HSD en dieciséis de veinticinco sujetos. Diez mostraron asociación a otros títulos de anticuerpos IgG: seis asociados a EBU, tres a EBU y CMU, uno a CMU.

En este grupo de control se presentaron las tres de las cuatro alteraciones de las biometrías hemáticas señaladas anteriormente. Un control con monocitosis e IgG elevada para HSD, dos con monocitosis asociada a elevación de IgG contra HSD asociada a CMU y EBU y otro con IgG a EBU.

El sujeto del grupo control, masculino de 47 años, en quien se encontró inversión en la relación Neutrófilos/Linfocitos, tuvo elevación de HSD y CMU.

La positividad aislada de IgG contra CMU se observó sólo en una paciente con UC, femenino de 9 años. Anticuerpos IgG contra CMU, asociada a otras titulaciones, en cinco pacientes (cuatro de ellos ya comentados, tres con PU y una con ET). El otro paciente, masculino de 11 años, con PU y asociación de IgG contra EBU e IgM contra HSD.

IgG contra CMU aislada, sólo en un caso del grupo control, asociada a otras determinaciones en seis casos del grupo control, entre estos controles se presentó la alteración restante de la fórmula blanca (masculino de 30 años).

IgG contra EBU, aislada en un caso (femenino de 47 años con PAN), asociada a otras titulaciones en ocho casos ya comentados (cinco con PU, dos con ET y una con PAN).

En el grupo control, IgG elevada para EBU, en un sólo sujeto, asociado en doce controles (nueve con HSU y tres con CMU) y sólo positividad a CMU, tres pacientes.

En el grupo de pacientes estudiados, existieron titulaciones elevadas de anticuerpos IgG contra virus, en doce de diecisiete pacientes. Siete con púrpura vascular, dos de ellos con asociación de IgM contra otros herpesvirus, dos con ET (uno asociado a IgM contra CMU) y dos con EN (uno asociado a IgM contra EBU), un caso más con UC e IgG contra CMU.

En total, existió positividad para anticuerpos IgG, en veintinueve de los veinticinco sujetos del grupo control.

En un caso con EN, (femenino de 29 años), con baciloscopias positivas, existieron títulos negativos de anticuerpos.

SUBPOBLACIONES LINFOCITARIAS.

Ameritan una atención muy especial, los resultados de las alteraciones en las subpoblaciones linfocitarias, realizadas a dieciséis de los diecisiete pacientes, con anomalías en el 93% de los casos. Debido al costo del estudio, esta determinación no se realizó en el grupo control, y de esta forma poder realizar la correlación estadística. Sin embargo, en base a los valores de referencia preestablecidos por el laboratorio, el hallazgo más consistente fue un incremento de la citotoxicidad en el 75 % de los casos, con inversión de la relación CO4/CO8.(CURARO 5).

COMPLEJOS INMUNES CIRCULANTES.

Se realizó la determinación de complejos inmunes circulantes en quince de los diecisiete pacientes, mostrando alteración en el 100% (15 determinaciones). Se encontró una elevación importante de 3.8 hasta 18.6 (normales: 0.5- 1.5). No se pudo comparar, ya que este estudio no se realizó al grupo control. (CURARO 5).

INMUNOGLOBULINAS SERICAS TOTALES.

Las determinaciones de Inmunoglobulinas fueron normales en la mayoría de los casos. Excepcionalmente se detectaron IgA elevada en tres casos, IgM en uno e IgG en otro, con un incremento no mayor del 20% sobre parámetros normales, tampoco se pudo realizar una prueba comparativa, por no llevarse a cabo en el grupo control.

5. DISCUSION:

Los valores de inmunoglobulinas (Ig G) específicas antivirales, con incremento en una vez su rango normal y la IgM positiva, son sugestivos de infección viral activa o recurrente, tal como lo hemos señalado en los resultados, aunque no sean marcadores óptimos de presencia viral tisular.

Clásicamente se ha considerado la asociación de un agente infeccioso a vasculitis de vasos de pequeño calibre, pero en nuestro estudio detectamos que esta asociación también se presenta en las de mediano calibre (PAN) y de vasos de gran tamaño (Takayazu).

Los virus son activadores polifuncionales de linfocito B, tal como se ha mostrado en la infección por EBV (19), la imposibilidad de su eliminación da como resultado el hecho de la persistencia antigénica, además de estimular la producción y presencia continua de anticuerpos, pudiendo llevar a la formación de complejos inmunes, que interaccionan con endotelio, produciendo una reacción inflamatoria.

El daño vascular también puede producirse por el antígeno viral persistente, con tropismo endotelial, que modificaría antigénicamente las células endoteliales con desarrollo de respuestas inmunes en contra y probable participación endotelial. En este caso, habríamos de un mecanismo autoinmune(20).

Las células endoteliales pueden activarse para formar parte de la respuesta inmune o respuesta inflamatoria ante una agresión, produciendo IL 1b, IL 4, TNF α , GM-CSF (21,22) y moléculas de adhesión de leucocitos a endotelio vascular, trans migración e interacción célula - célula en respuestas inmunes (23,24).

En la Granulomatosis de Wegener, se ha encontrado incremento de expresión del ICAM 1 y UCAM- 1 (25) . En este contexto sólo referimos datos bibliográficos, ya que nosotros no contamos con pacientes con este padecimiento por el momento, sin embargo esto nos indica la importancia de las moléculas de adhesión en el daño al endotelio, las cuales van a ser expresadas por activación de citocinas en la infección viral. El CMV es un herpes virus ubicuo, con infección habitualmente asintomática en huéspedes inmunocompetentes y con severas manifestaciones en huéspedes inmunocomprometidos (26). Existen síndromes CMV en el anciano con sutiles defectos en la inmunidad mediada por células y susceptibilidad a la infección(27). La infección por CMV involucra diferentes órganos sistémicos con tropismo especial por endotelio vascular. Esta puede ser la explicación del hallazgo exagerado de anticuerpos aumentada, en pacientes con aterosclerosis (1).Dicha invasión celular puede llevar a vasculitis local, con un amplio rango de manifestaciones (gastrointestinales, neurológicas, pulmonares y cutáneas) que pueden ser graves y con muy mal pronóstico.(27).El CMV se asocia a vasculitis en pacientes con LES (28) y GW (29).

El virus de la hepatitis B se ha encontrado asociado a PRN, en un 10 a 50% de los casos(30), y se ha descrito también asociación con virus de la hepatitis A, (12), VIH y CMV.

Es importante corroborar estos resultados en grupos mayores de pacientes, ya que el demostrar en forma definitiva la capacidad etiopatogénica de los virus en vasculitis, nos llevaría a desarrollar y fomentar terapias antivirales que mejoren el pronóstico y la esperanza de vida en los pacientes con estas entidades patológicas.

El tratamiento de las vasculitis en que se detecte la intervención viral, debe incluir estrategias para la eliminación de este estímulo antigénico.

Es importante que ante la sospecha de compromiso viral, se pueda determinar en forma definitiva la presencia de este por medio de la reacción en cadena de la polimerasa del DNA viral.

6. CONCLUSIONES:

Los pacientes con vasculitis primaria exhiben una respuesta inmune anormal, cuya determinación es compleja.

En el presente estudio se determinó actividad viral concluyentemente demostrada, en ocho de los diecisiete pacientes que tuvieron determinaciones positivas para IgM contra virus.

En los pacientes restantes, se observó una respuesta de IgG deficiente en relación al grupo control, sobre todo en lo referente a HSV, en donde se observa una enérgica respuesta de títulos de anticuerpos IgG. Los sujetos del grupo control que tuvieron títulos menores de IgG, probablemente tenían contacto antigénico no reciente.

La valoración de la respuesta inmune anormal, incluye la biometría hemática, cuyo análisis detallado (cuentas leucocitarias absolutas y relación neutrófilo/linfocito) mostró alteración en el 82% de los casos, en relación al grupo control (20% de los sujetos).

Este estudio puede sugerirse como muy orientador para la valoración de estos pacientes.

Como parte de la respuesta inmune anormal, se asocian alteraciones consistentes en las subpoblaciones linfocitarias, alteración en la relación CD4/CD8, o predominio de la citotoxicidad detectada por elevación de CD8.

Es de gran importancia la determinación de complejos inmunes circulantes con el 100% de positividad para los pacientes en que se realizó.

El valor de la determinación de anticuerpos, como hemos señalado, es definitivo si se determina IgM.

La determinación de IgG antiultral es orientadora de respuesta inmune normal y debe realizarse en forma seriada, en atención siempre al cuadro clínico del enfermo y tomar en consideración las alteraciones inmunológicas que se presentan en forma asociada: inicialmente en la biometría hemática, reforzando esta impresión con la determinación de las subpoblaciones linfocitarias y la de complejos inmunes circulantes, en el entendido que al realizar el diagnóstico de la patología se cumplieron todos los criterios clínicos y paraclínicos requeridos.

El virus de la hepatitis C se presenta como supresor para otras respuestas de anticuerpos, al igual que el M. tuberculosis.

Debemos hacer hincapié en el hecho de que los virus pueden ser determinantes etiológicos, predisponentes o agravantes del proceso vasculítico y que no siempre se detectan por serología, debiendo tenerse siempre presentes en estas patologías.

CUADRO I

BIOMETRIA HEMATICA EN PACIENTES

NOMBRE	EDAD	SEXO	LEUCOCITOS	LINFOCITOS	NEUTROFILOS	MONOCITOS	EOSINOFILOS	BASOFILOS	NEUT/LINF	FB*	LN*
PURPURA VASCULAR											
ACG	11	M	5800	2378	1972	116	116	0	0.8	X	
CCS	35	F	4900	2842	1421	343	98	98	0.5	X	
MMA	36	M	10000	3500	5600	500	300	100	1.6	X	
DSS	39	F	6100	2196	3111	549	122	122	1.4	X	
TLJA	39	F	7500	2550	4420	450	60	0	1.9		
MJT	42	F	4700	611	3572	470	94	94	5.8	X	X
TPG	43	F	4000	2000	1840	120	0	40	0.92	X	X
CNO	51	M	5500	1980	2640	440	330	110	1.3		
DFM	52	F	4700	1739	2914	0	47	0	1.6	X	
BDS	59	F	5900	2537	2714	354	295	0	1.06		X
TAKAYAZU											
RCE	43	F	4900	1715	2842	196	147	0	1.6		
EZC	49	F	5900	1770	3304	590	118	118	1.8	X	
PAN											
CLK	20	F	4100	820	2624	369	246	82	3.2	X	X
OGM	47	F	8300	3320	3984	747	166	166	1.2	X	
ENODOSO											
TML	19	F	10100	4747	4646	606	101	0	0.95	X	X
DAY	29	F	10000	2100	7700	200	0	0	3.6	X	X
VASC. CEREBRAL											
CVM	9	F	17300	1211	14354	1384	346	117	11.8	X	X
FB*: ALTERACIONES EN FORMULA BLANCA											
LN*: ALTERACIONES EN LA RELACION NEUTROFILOS / LINFOCITOS.											

CUADRO 2

BIOMETRIA HEMATICA EN GRUPO CONTROL

GRUPO CONTROL												
BIOMETRIA HEMATICA												
INDICE	EDAD	SEXO	LEUCOCITOS	LEUCOCITOS	NEUTROFILOS	NEUTROFILOS	NEUTROFILOS	NEUTROFILOS	NEUTROFILOS	NEUTROFILOS	FB**	LN**
ACM	F	18	8400	2432	2500	400	400	200	100	0		1.6
ALLIA	M	26	7500	2500	4200	400	200	100	100	100		1.7
ASG	M	28	4500	1848	2500	315	60	90	90	90		1.2
OMM	F	28	5800	1914	3074	464	232	232	232	232		1.6
ICN	F	28	7400	2294	4440	370	222	222	222	222		1.9
FAC	M	30	12200	4800	6100	600	500	200	200	200	X	1.2
JOS	F	30	6700	2814	3218	402	134	134	134	134		1.1
HDH	F	30	6000	2400	2940	360	180	180	180	180		1.2
AGE	M	31	6100	1832	2754	480	102	204	204	204		1.7
MAN	F	32	6300	1638	3969	504	63	63	63	63		2.4
RPJL	M	32	6700	2345	3205	460	460	134	134	134		1.4
NGY	F	33	6700	2546	3350	402	134	134	134	134		1.3
AMA	M	35	4800	1100	2800	500	150	100	100	100		2.5
GGG	M	35	7200	2300	4200	500	100	100	100	100		1.8
LLL	M	35	6800	2700	3300	600	200	100	100	100	X	1.2
PCT	F	35	6200	2232	3162	558	186	186	186	186	X	1.4
TUJ	F	38	5000	2000	2200	550	100	100	100	100	X	1.1
AMM	M	39	6200	2294	3224	434	124	124	124	124		1.4
DGJ	M	39	9000	2800	5700	400	100	200	200	200		2.2
DOM	M	39	6500	1800	3600	600	200	100	100	100		2.1
MMM	F	42	4700	1786	2350	235	141	141	141	141		1.3
VTM	F	45	5100	1479	3009	459	102	102	102	102		2
LBV	M	46	5400	1458	3294	432	182	182	182	182		2.2
SFR	F	47	4200	2058	1554	361	130	130	130	130	X	0.8
MSA	M	51	7500	2200	4200	700	300	100	100	100		1.9

FB*: ALTERACIONES EN FORMULA BLANCA
 LN**: ALTERACIONES EN LA RELACION NEUTROFILOS / LINFOCITOS

ANTICUERPOS ANTIVIRALES EN PACIENTES

NOMBRE	EDAD	SEXO	VIRUS DEL HERPES SIMPLE		CITOMEGALOVIRUS		EPSTEIN BARR VIRUS		HCV	POSITIVIDAD	
			IgG	IgM	IgG	IgM	IgG	IgM		IgG-IgM	IgG
PURPURA VASCULAR											
ACG	11	M	1:3900	POSITIVO	1:12300	NEGATIVO	148	NEGATIVO	NEGATIVO	EBV/CMV	HSV
CCS	35	F	0	NEGATIVO	1:500	NEGATIVO	0	POSITIVO	POSITIVO		HCV
UMA	36	M	1:91600	NEGATIVO	1:47500	NEGATIVO	6600	NEGATIVO	NEGATIVO	HSV/CMV/EBV	
DSS	39	F	1:150000	NEGATIVO	1:3400	NEGATIVO	485	NEGATIVO	NEGATIVO	HSV/EBV	
TJA	39	F	1:150000	NEGATIVO	1:800	NEGATIVO	0	NEGATIVO	NEGATIVO	HSV	
MIT	42	F	1:20900	NEGATIVO	1:13000	NEGATIVO	157	NEGATIVO	NEGATIVO	HSV/CMV/EBV	
IFG	43	F	1:10450	POSITIVO	1:23000	NEGATIVO	678	POSITIVO	NEGATIVO	HSV/CMV/EBV	EBV
QJO	51	M	1:7100	POSITIVO	1:500	NEGATIVO	100	NEGATIVO	NEGATIVO		HSV
YRA	52	F	1:12000	NEGATIVO	1:9000	NEGATIVO	0	NEGATIVO	NEGATIVO	HSV	
EDS	59	F	0	NEGATIVO	0	NEGATIVO	0	NEGATIVO	POSITIVO		HCV
TAKAYAZU											
RCE	43	F	1:38000	NEGATIVO	1:42000	POSITIVO	1842	NEGATIVO	NEGATIVO	HSV/CMV/EBV	CMV
RZC	49	F	1:12000	NEGATIVO	0	NEGATIVO	350	NEGATIVO	NEGATIVO	HSV/EBV	
POLIARTERITIS NODOSA											
CLK	20	F	0	NEGATIVO	1:10900	NEGATIVO	120	POSITIVO	NEGATIVO	EBV	EBV
ODM	47	F	1:8000	NEGATIVO	1:3500	NEGATIVO	885	NEGATIVO	NEGATIVO	EBV	
ERITEMA NODOSO											
TML	19	F	0	NEGATIVO	0	POSITIVO	0	POSITIVO	NEGATIVO		CMV/EBV
DAY	29	F	0	NEGATIVO	0	NEGATIVO	0	NEGATIVO	NEGATIVO	BAAR +	
VASCULITIS CEREBRAL											
CVM	9	F	1:8000	NEGATIVO	1:10000	NEGATIVO	0	NEGATIVO	NEGATIVO	CMV	
										HSV: HERPES SIMPLE VIRUS CMV: CITOMEGALOVIRUS EBV: EPSTEIN BARR VIRUS HCV: VIRUS DE LA HEPATITIS C	

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

CUADRO 4

ANTICUERPOS ANTIVIRALES EN GRUPO CONTROL

GRUPO CONTROL	EDAD	SEXO	ANTICUERPO ANTIVIRAL	RESULTADO	ANTICUERPO ANTIVIRAL	RESULTADO	ANTICUERPO ANTIVIRAL	RESULTADO	EN FO	POSITIVIDAD
ABM	18	F	1:2000	NEGATIVO	1:5000	NEGATIVO	1:1000	NEGATIVO		EBV
ALLA	26	M	0	NEGATIVO	1:4500	NEGATIVO	469	NEGATIVO		EBV
ALD	29	M	1:3000	NEGATIVO	1:2000	NEGATIVO	0	NEGATIVO		HSV/EBV
AM	28	F	1:17420	NEGATIVO	1:5500	NEGATIVO	367	NEGATIVO		HSV/EBV
AM	28	F	1:16000	NEGATIVO	1:3000	NEGATIVO	304	NEGATIVO	LEUC. MONOC.	CMV/EBV
FAC	30	M	0	NEGATIVO	1:16200	NEGATIVO	4400	NEGATIVO		CMV
JES	30	F	0	NEGATIVO	1:1000	NEGATIVO	48	NEGATIVO		HSV
MDH	31	F	1:17100	NEGATIVO	1:3200	NEGATIVO	0	NEGATIVO		HSV
ME	32	M	1:16000	NEGATIVO	1:4500	NEGATIVO	6	NEGATIVO		HSV
MAN	32	F	1:8780	NEGATIVO	1:6100	NEGATIVO	162	NEGATIVO		HSV
PPA	32	M	1:2980	NEGATIVO	1:1800	NEGATIVO	2813	NEGATIVO		EBV
NEY	33	F	1:18250	NEGATIVO	1:10625	NEGATIVO	135	NEGATIVO		CMV
ANA	35	M	0	NEGATIVO	1:10000	NEGATIVO	1218	NEGATIVO		EBV
OS	35	M	1:2929	NEGATIVO	1:11151	NEGATIVO	446	NEGATIVO		HSV/CMV/EBV
LLL	35	M	1:13800	NEGATIVO	0	NEGATIVO	62	NEGATIVO	MONOCITOSIS	HSV
PET	35	F	1:18000	NEGATIVO	1:25000	NEGATIVO	126	NEGATIVO	MONOCITOSIS	HSV/CMV/EBV
TVB	36	F	1:16100	NEGATIVO	1:9485	NEGATIVO	2573	NEGATIVO	MONOCITOSIS	HSV/EBV
ANA	39	M	0	NEGATIVO	1:1800	NEGATIVO	44	NEGATIVO		HSV
DOU	39	M	1:16200	NEGATIVO	0	NEGATIVO	220	NEGATIVO		HSV/EBV
DDM	39	M	1:4700	NEGATIVO	1:6200	NEGATIVO	74	NEGATIVO		HSV
MMB	42	F	1:14900	NEGATIVO	1:29000	NEGATIVO	230	NEGATIVO		HSV/CMV/EBV
VBA	45	F	1:29229	NEGATIVO	1:7900	NEGATIVO	149	NEGATIVO		HSV
LDV	46	M	1:29200	NEGATIVO	1:8800	NEGATIVO	55	NEGATIVO		HSV
TH	47	F	1:15200	NEGATIVO	1:31400	NEGATIVO	90	NEGATIVO	HBV, HLC	HSV/CMV
MEG	61	M	1:14660	NEGATIVO	1:9500	NEGATIVO	0	NEGATIVO		HSV

HSV: HERPES SIMPLE VIRUS
 CMV: CITOMEGALOVIRUS
 EBV: EPSTEIN-BARR VIRUS
 HBV: VIRUS DE LA HEPATITIS B

CUADRO 5

SUBPOBLACIONES LINFOCITARIAS Y CIC

NOMBRE	EDAD	SEXO	CD3	CD4	CD8	REL.CD4/CD8	CIC
PURPURA VASCULAR	11	M	1546	912	634	1.4	3.5
OCS	35	F	1164	675	465	1.4	3.5
MMA	36	M	1696	899	729	1.2	3.5
DSS	39	F	1537	922	615	1.3	8.4
TUA	39	F	1451	834	595	1.4	3
MJT	42	F	2021	970	1051	0.9	3.8
TRG	43	F	1500	750	750	1	3.9
QMO	51	M	1386	832	554	1.5	3.5
DFM	52	F	1716	995	721	1.3	3.9
BDS	59	F	1766	861	899	1	3.8
TAKAYAZU							
PGE	43	F	1286	849	463	1.6	10.6
BZC	49	F	832	299	358	1.2	3.5
PAN							
CLK	20	F	795	469	302	1.5	3.9
OSM	47	F	1859	1078	780	1.3	3.5
ENODOSO							
TML	19	F	3323	1661	1661	1	0
DAY	29	F	1638	851	786	1.1	3.9
VASC. CER.							
CVM	9	F	0	0	0	0	0

7. BIBLIOGRAFIA.

1. Shaw DW; Gigli I: Immunological aspects of skin diseases. En: Clinical aspects of immunology. PJ Lachmann; K Peters; FS Rosen; MJ Wallport; eds. 5a. ed. Blackwell scientific publications. Boston . 1993: 1857-86.
2. Brasile L; Kremer JM; Clarke JL; Cerilli J: Identificaaion of an autoantibodie to vascular endothelial cell-specific antigens in patients with systemic vasculitis. Am J Med . 1989; 87: 74-80.
3. Ledford DK: Immunologic aspects of cardiovascular disease. JAMA 1992; 266: 2923-29.
4. Adam E; Probstfeld JL; Burek J; McCollum C.H; Melnick J L; Petrie B L; Bailey K R; Debakey M E: High levels of cytomegalovirus antibody in patients requiring vascular surgery for atherosclerosis. The Lancet 1987 Aug; 8: 291-93.
5. Gullevein L; Lhote F; Leon A; Fauvelle F; Ulivitski L; Trepo C: Treatment of polyarteritis nodosa related to hepatitis B virus with short term steroid therapy associated with antiviral agents and plasma exchanges. A prospective trial in 33 patients. J Rheumatol. 1993 Feb; 20 (2): 289-98.
6. Gullevein L; Lhote F; Sauvaget F; Deblols P; Rossi F; Levallois D; Pourrat J; Christoforou B; Trepo C: Treatment of polyarteritis nodosa related to hepatitis B virus with interferon alpha and plasma exchanges. Ann Rheum Dis. 1994 May; 53(5): 334-7.
7. Gherardi A; Belec L; Mihiri C; Gray F; Lescs MC; Sobel A; Gullein L; Weschler J: The spectrum of vasculitis in human immunodeficiency virus infected patients. Arthritis Rheum. 1993; 36: 1164 - 74.
8. Bayrou O; Philippoteau C; Artigou C; Haddad T; Leynadier F: Adult Kawasaki syndrome associated with HIV infection and anticardiolipin antibodies. J Am Acad Dermatol. 1993 Oct; 29(4): 663-4.
9. Muso E; Fujiwara H; Yoshida H; Hosokawa A; Yashiro M; Hongo Y; Matumiya T; Yamobe H; Kikuta H, et.al.: Epstein Barr virus genome - positive tubulointerstitial nephritis associated with Kawasaki disease like coronary aneurysms. Clin Nephrol. 1993 Jul; 40 (1): 7- 15.
10. Kikuta H; Sakiyama Y; Matsumoto S hamada I; Yazaki M; Iwaki T; Nakano M: Detection of Epstein Barr virus DNA in cardiac and aortic tissues from chronic, active Epstein Barr virus infection associated with Kawasaki disease like coronary artery aneurysms. J. Pediatr. 1993 Jul; 123(1): 90-2.

11. Pakula AS; Garden JM; Roth SI: Cryoglobulinemia and cutaneous leukocytoclastic vasculitis associated with hepatitis C virus infection. *J Am Acad Dermatol.* 1993 May; 28 (5 Pt 2): 858-3.
12. Carson CW; Conn DL; Czaja aj; Wright TL; Brecher ME: Frequency and significance of antibodies to hepatitis C virus in polyarteritis nodosa. *J Rheumatol* 1993 Feb; 20 (2): 384 - 9.
13. Marceliin P; Descamps U, Martinot Peignoux M; Larzul D; Hu L; Boyer N: Cryoglobulinemia with vasculitis associated with hepatitis C virus infection. *Gastroenterology* 1993 Jan; 104 (1): 272-7.
14. Weiss DJ; Greenfield LJW; O'Rourke KS; Mc Cone WJ: Systemic cytomegalovirus infection mimicking and exacerbation of Wegener's granulomatosis. *J Rheumatol* 1993; 20: 155-57.
15. Lexa FJ; Galetta SL; Yousem DM; Farber M; Oberholtzer JC; Atlas SW: Herpes zoster ophthalmicus with orbital pseudomotor syndrome complicated by optic nerve infarction and cerebral granulomatous angiitis: MR pathologic correlation. *AJNR - Am J Neuroradiol.* 1993 Jan-Feb; 14(1): 185-90.
16. Pather JU; Thurlow J; Paiferman TG; Lloyd G: Acute hantavirus infection presenting as hypersensitivity vasculitis with arthropathy. *J Infect.* 1993 Jan; 26 (1): 75-7.
17. Gogos CA; Apostoildou E; Bassaris HP; Vagenakis AG: Three cases of varicella thrombophlebitis as a complication of varicella zoster virus infection. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 1993 Jan 26 (1): 75-7.
18. Golden MP; Hammer SM; Wanke CA; Albrecht MA: Cytomegalovirus vasculitis, case reports and review of the literature. *Medicine* 1994; 73:246-56.
19. Sample C; Kieff E: Molecular basis for Epstein-Barr Virus induced pathogenesis and disease. *Springer Semin. Immunopathology* 1991; 13: 133-46 .
20. Frampton C; Jayne DA; Perry GJ; Lockwood CM; Cameron JS: Autoantibodies to endothelial cells and neutrophil cytoplasmic antigens in systemic vasculitis. *Clin Exp Immunol.* 1990; 82: 227-32.
21. Dustin ML; Singer KH; Tuck DT; Springer TA: Adhesion of T lymphoblasts to epidermal keratinocytes is regulated by interferon gamma and is mediated by adhesion molecule ICAM -1. *J. Exp Med* 1988; 167:1323-1340.
22. Briscor DM; Cotran AS; Pober JS: Effects of tumor necrosis factor, fipo polysaccharide and IL4 on the expression of vascular cell adhesion molecule 1 in vivo. *Immunol* 1992; 149: 2954-60.

23. Springer TA : Adhesion receptors of the immune system. *Nature* 1998; 346: 425-34.
24. Pober JS; Cotran AS: The role of endothelial cells in inflammation. *Transplantation* 1998; 58:537 - 44.
25. Stegeman CA; Cohen Tervaert JW; Hultema MG; De Jang PE; Kollenberg CGM: Serum levels of soluble adhesion molecule 1 and E selectin in patients with Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum* 1994; 37: 1228-35.
26. Kinney JS; Onorato IM; Stewart JA; PassAF; Stagno S; Cheeseman SH; Chin J; Kumar ML; Yaeger AJ; Herrman KL; Hurwitz ES; Shonberger LB: Cytomegaloviral infection and disease. *J Infect Dis* 1985; 151: 772 - 74.
27. Spiegel JS; Schwabe AD: Disseminated cytomegalovirus infection with gastrointestinal involvement. The role of altered immunity in the elderly. *Am J Gastroenterol* 1988; 73: 37 -44.
28. Bulpitt KJ; Braun E: Systemic lupus erythematosus and concurrent cytomegalovirus uveitis: diagnosis by antemortem skin biopsy. *J Rheumatol* 1989; 16: 677 - 688.
29. Weiss DJ; Greefield LJW; O'Rourke KS; Mc Cone WJ: Systemic cytomegalovirus infection mimicking and exacerbation of Wegener's granulomatosis. *J Rheumatol* 1993; 20:155-157.
30. Fye KH; Becker MJ; Theofilopoulos AN; Moutsopoulos H; Feldman J; Talal N: Immune complexes in hepatitis B antigen associated polyarteritis nodosa: Detection by antibody-dependent cell mediated cytotoxicity and the Raji cell assay. *Am J Med* 1977; 62: 783-91.