

Department de Medicina/Universitat Autònoma de Barcelona

Autor: Serafín Alonso Vila

**CAPILAROSCOPIA EN EL SINDROME DE SJÖGREN
PRIMARIO**

Directora: Dra. Roser Solans Laqué

**Treball de Recerca del Doctorat en Medicina de la Universitat
Autònoma de Barcelona.
Setembre 2012.**

ÍNDICE

ÍNDICE.....	2
RESUMEN.....	3
INTRODUCCIÓN.....	4
OBJETIVO.....	11
MATERIAL Y METODOS.....	11
RESULTADOS.....	14
DISCUSIÓN.....	16
CONCLUSIONES	23
ANEXOS	24
I. TABLAS.....	24
II. FIGURAS.....	27
BIBLIOGRAFÍA.....	28

RESUMEN

Introducción: El Síndrome de Sjögren primario (SSp) es una enfermedad inflamatoria crónica autoinmune que afecta a las glándulas exocrinas y cursa con síntomas de sequedad generalizada. Un tercio de los pacientes presenta afección extraglandular, incluyendo entre otros Fenómeno de Raynaud. La capilaroscopia es una técnica útil para analizar las alteraciones microvasculares del lecho periungueal, siendo en algunas enfermedades sistémicas diagnóstica y pronóstica.

Objetivos: investigar si existe un patrón capilaroscópico típico o sugestivo de SSp y si guarda alguna relación con la afección sistémica de la enfermedad.

Material y Métodos: De la cohorte histórica de 276 pacientes diagnosticados y controlados regularmente en el Hospital Universitario Vall d'Hebron se incluyeron 107 pacientes a los que se les practicó una videocapilaroscopia del lecho ungueal mediante un microscopio estereoscópico Wild M3 and Intralux 5000 Volpi. Se analizaron posibles relaciones entre las alteraciones capilaroscópicas y el perfil inmunológico de los pacientes y/o la afección sistémica, mediante el paquete estadístico SPSS 16.0.

Resultados: Se observaron anomalías capilares en el 81.3% de los pacientes (tortuosidades, megacapilares y/o ramificaciones), hemorragias en un 6.5% y pérdida limitada en un 5.6%. Se hallaron relaciones estadísticamente significativas entre fenómeno de Raynaud y presencia de hemorragias ($p=0.016$), anomalías capilares y presencia de polineuropatía ($p=0.045$) y/o afectación digestiva ($p=0.028$), y entre hemorragias capilares y bronquiectasias pulmonares ($p=0.001$).

Conclusiones: No hemos hallado un patrón capilaroscópico característico del SSp. Sin embargo, nuestros resultados sugieren que la presencia de alteraciones capilaroscópicas en pacientes con SSp puede asociarse con un mayor riesgo de afección extraglandular.

INTRODUCCIÓN

El Síndrome de Sjögren primario (SSp) es una enfermedad inflamatoria crónica, autoinmune, de evolución lenta, que se caracteriza por la presencia de una infiltración de linfocitos T colaboradores/inductores (1, 16) en las glándulas exocrinas, hecho que provoca una disminución o anulación de la secreción glandular, especialmente en las glándulas salivales y lagrimales, y es la causa de la principal sintomatología de la enfermedad: la sequedad bucal y ocular (2). Otra característica del SSp es la marcada hiperreactividad linfocitaria B que se manifiesta por la presencia de diferentes autoanticuerpos séricos no órgano específicos, incluidos los dirigidos contra las ribonucleoproteínas Ro(SS-A) y La(SS-B) que se consideran específicos de la enfermedad. Además, los pacientes afectados de SSp tienen un elevado riesgo de desarrollar un Linfoma No-Hodgkin (3)

La prevalencia del SSp varía considerablemente en función de los criterios diagnósticos utilizados, oscilando entre el 3.9/100.000 habitantes en Minnesota (4), según los criterios norteamericanos, y el 0.2-0.8% en Dinamarca, según los criterios de Copenhague (4). Por otro lado se ha objetivado que la prevalencia de SSp es mayor en grupos de edad avanzada (71 a 74 años), siendo hasta siete veces superior en este grupo, respecto a grupos de edad más joven (41 a 44 años) (4). Así mismo, es conocido que el SSp afecta predominantemente a mujeres con un ratio mujer: hombre de 9:1 (2)

Con la finalidad de homogeneizar las distintas series de pacientes y facilitar su comparación, en el año 2000 se establecieron unos criterios de consenso Europeo-Americanos de Clasificación del SSp (5), que consideran imprescindibles para el diagnóstico de la enfermedad la presencia de cuatro de los siguientes criterios junto con la presencia o bien de autoanticuerpos específicos de la enfermedad, o bien de una biopsia de glándula salivar compatible:

1. Síntomas subjetivos de xeroftalmía

2. Síntomas subjetivos de xerostomía
3. Signos oculares: evidencia objetiva de compromiso ocular definido como el resultado positivo de al menos uno de las siguientes 2 pruebas:
 - a. Test de Schirmer, Realizada sin anestesia (≤ 5 mm en 5 minutos)
 - b. Score de rosa de bengala u otro score de tinción ocular (≥ 4 de acuerdo con el sistema de puntuación de van Bijsterveld)
4. Histopatología: En glándulas salivales menores (obtenido en un sector de mucosa aparentemente normal) sialoadenitis linfocítica focal, evaluada por un histopatólogo experto, con un score de foco ≥ 1 , definido como un número de linfocitos por foco (que son acinos mucosos de apariencia normal adyacentes y contienen más de 50 linfocitos) por 4 mm² de tejido glandular
5. Evidencia objetiva de compromiso de glándulas salivales definido por un resultado positivo de al menos uno de las siguientes pruebas diagnósticas:
 - a. Flujo de saliva de glándula no estimulada (≤ 1.5 ml en 15 minutos)
 - b. Sialografía parotídea mostrando la presencia de sialectasias difusas (patrón punctato, cavitario o destructivo), sin evidencia de obstrucción en el conducto mayor
 - c. Gammagrafía de glándulas salivales mostrando retardo en la captación, concentración reducida y/o retardo en la excreción del trazador
6. Autoanticuerpos: presencia en suero de los siguientes autoanticuerpos:
 - a. Anticuerpos para antígenos Ro(SSA) o La(SSB), o ambos

De acuerdo con los criterios del Grupo de Consenso Europeo-Americano (GCEA), la prevalencia de SSp es de un 0.2% en la población adulta y tiene una incidencia anual de 4/100.000 habitantes, datos que son muy inferiores a lo estimado previamente. Además, la clásica ratio hombre/mujer 1:9 tras aplicar estos criterios parece que se acercaría más a 1:20 (6). En cuanto a la edad de presentación de la enfermedad, estudios recientes indican que la enfermedad suele iniciarse alrededor de los 45 años, en vez de los 56 años que se habían postulado con anterioridad (6). Los Pacientes con un inicio de la enfermedad en edad más joven suelen presentar con mayor frecuencia positividad para factor Reumatoide y/o anticuerpos específicos anti-Ro/SS-A (6). Así mismo estos pacientes parecen tener mayor riesgo de desarrollar hipocomplementemia y/o linfadenopatía periférica (6).

La introducción de estos criterios específicos para el diagnóstico del SSp ha provocado un cambio en el espectro de los pacientes en las cohortes, ya que la obligatoriedad de presentar positividad para anti-Ro y anti-La ha excluido, desde ese momento, a un gran número de pacientes con otros marcadores inmunológicos que también presentan síndrome seco y afectación orgánica (6)

A pesar de que la principal sintomatología de los pacientes afectados de SSp es la sequedad bucal y ocular secundaria a la exocrinopatía por infiltración linfocitaria, aproximadamente un 40% de los mismos desarrollan manifestaciones extraglandulares que se presentan de dos formas posibles:

I. Desarrollo de lesiones linfoepiteliales en numerosos tejidos no glandulares (bronquios, túbulos renales o ductos biliares). En estos casos las manifestaciones pulmonares varían desde una bronquitis sicca hasta un amplio abanico de enfermedades linfoproliferativas (hiperplasia de tejido linfoide asociada a bronquios -BALT- y linfoma no-Hodgkin B) y neumonías intersticiales (3) A nivel renal puede desarrollarse una nefritis intersticial linfoidea (2)

II. Vasculitis relacionada con la deposición de inmunocomplejos secundarios a la hiperreactividad linfocitaria B (3). Este tipo de manifestaciones pueden aparecer en un 5-10% de los pacientes, siendo la vasculitis leucocitoclástica o crioglobulinémica las presentaciones clásicas de las vasculitis en el SSp (6). Sin embargo, pueden afectarse otros órganos, apareciendo glomerulonefritis o neuropatía periférica (2)

Entre un 5 y un 10% de los pacientes sufren de graves manifestaciones extraglandulares (6) y son debidas a los procesos mediados por las células B que llevan a la producción de autoanticuerpos contra antígenos Ro y La, así como crioglobulinas (7).

La presencia de púrpura palpable, hipocomplementemia, crioglobulinemia, glomerulonefritis y/o linfoma no-Hodgkin, son considerados marcadores de mal pronóstico (7), ya que se asocian con un aumento de mortalidad (6). La hipocomplementemia se asocia con una mayor frecuencia de vasculitis y linfoma, y las crioglobulinas con una mayor frecuencia de vasculitis y leucopenia (8)

Entre las manifestaciones clínicas de la enfermedad y, de forma especial al inicio de la misma, puede aparecer fenómeno de Raynaud definido como ataques intermitentes de palidez digital seguidos de cianosis, en ausencia de otra enfermedad o alteración anatómica (9). Dependiendo de las series, hasta un 33% de los pacientes presentan dicha manifestación (10), pudiendo ser la primera manifestación de la enfermedad hasta en un 45% de los pacientes (9,10) El curso clínico del fenómeno de Raynaud parece ser más benigno en el SSp que en pacientes con otras enfermedades autoinmunes como la esclerodermia (9) y un menor porcentaje de pacientes necesitan tratamiento (40%) (9). Las secuelas locales más comunes secundarias a dicho fenómeno en pacientes con SSp son: manos edematosas y calcinosis (10). Al contrario que en otras enfermedades autoinmunes que cursan también con fenómeno de Raynaud, la aparición de úlceras isquémicas digitales, esclerodactilia, o telangiectasias periungueales en el SSp es excepcional (10).

La capilaroscopia es una técnica segura, no invasiva, barata, de fácil reproducción y útil para analizar in vivo las alteraciones microvasculares que se encuentran en numerosas patologías reumáticas (11). Consiste en la aplicación de una lente magnificadora o actualmente una videocámara unida a un software, que permite valorar los capilares situados en la región periungueal de los dedos 2º a 5º tanto cualitativa como cuantitativamente (organización, morfología, número, presencia de aberraciones capilares, hemorragias pérdidas capilares y presencia de áreas avasculares) (12) observando las alteraciones del patrón normal de los mismos.

El patrón normal de capilaroscopia muestra una disposición regular de las asas capilares a lo largo del lecho ungueal, con forma, distribución y diámetro uniforme de los mismos, a pesar de que existe una gran variabilidad intra/interindividual, y se caracteriza por una total ausencia de pérdidas capilares y capilares gigantes (12, 21). La principal indicación para la realización de esta técnica es la presencia de fenómeno de Raynaud, ya que nos permite obtener datos para discernir si se trata de un proceso primario o secundario a otra enfermedad autoinmune (19) La presencia de alteraciones específicas en la capilaroscopia, aun en ausencia de otros datos tanto clínicos como de laboratorio, otorga un valor predictivo positivo para el desarrollo a posteriori de una enfermedad reumática (19, 21).

Se han definido patrones capilaroscópicos específicos en algunas patologías, como la Esclerodermia (11-15, 19, 21). Así, Maricq et al. (22) en 1973 describieron un “Patrón esclerodérmico”: caracterizado por la presencia de capilares dilatados, hemorragias, áreas avasculares y neoangiogénesis (19) que podía observarse hasta en el 90% de los pacientes con Esclerodermia (Ssc). Dichos autores, subdividieron este patrón esclerodérmico según los hallazgos observados en dos patrones: “Activo”, cuando era mayoritaria la presencia de áreas avasculares extensas y confluyentes, con neovascularización y un patrón capilaroscópico variable, que reflejaba enfermedad activa y un patrón “Lento”, con presencia de asas capilares

gigantes y escasa pérdida de capilares (19, 21). Cutolo et *al.* en el año 2000 (23) redefinieron este patrón en tres fases: “Temprana” presencia de escasos capilares dilatados/gigantes con escasas hemorragias, disposición capilar conservada, sin pérdidas capilares; “Activa”, con abundantes capilares gigantes y hemorragias, pérdida capilar moderada, ligera alteración en la disposición capilar y edema pericapilar difuso y “Tardía”, con pérdida capilar importante, extensas áreas avasculares y capilares ramificados (neovascularización)(19, 21)

En el Lupus Eritematoso Sistémico (LES) la capilaroscopia es menos específica, incluyendo un amplio espectro de alteraciones, siendo consideradas por muchos autores como “no específicas” (19) e incluyen: capilares tortuosos, serpenteantes y bizarros, con mayor longitud capilar, diámetro aumentado y un plexo subpapilar prominente. El patrón esclerodérmico es raro hallarlo en estos pacientes (19). Algunos estudios sugieren que existe relación entre el índice SLEDAI y la gravedad de los hallazgos capilaroscópicos, lo que ayudaría a identificar mediante dicha técnica, las formas más graves de la enfermedad (19, 21). En Dermatomiositis se ha definido un patrón, llamado “similar a la Esclerodermia”, caracterizado por el hallazgo de dos o más de los siguientes en, al menos, dos dedos: engrosamiento de asas capilares, pérdida capilar, desorganización de la matriz capilar, capilares ramificados, serpenteantes y hemorragias capilares (21) La Enfermedad Mixta del Tejido Conectivo (EMTC) presenta alteraciones capilaroscópicas en la mayoría de los estudiados y muestra un patrón capilaroscópico similar al de la esclerodermia hasta en un 65% de los pacientes (19). En el Síndrome Antifosfolípido se han observado cambios en la microcirculación, pero no específicos (tortuosidades, hemorragias simétricas), lo cual ocurre también en la Artritis reumatoide (capilares elongados, tortuosidades y plexo subpapilar prominente) pero sin un patrón específico (19, 21)

En la actualidad, disponemos de pocos estudios relativos a la presencia de alteraciones capilaroscópicas en el SSp, y no se ha definido un patrón capilaroscópico típico o sugestivo en

esta enfermedad (13, 14, 15). Se han descrito cambios “no específicos”, como podrían ser capilares tortuosos, cruces capilares, capilares bizarros y un plexo subpapilar prominente en pacientes con SSp (19), y en algunos pacientes con anticuerpos anticentrómero se ha hallado un patrón similar al de la esclerodermia (13, 14, 19, 21), hecho que sugiere que la capilaroscopia podría ser útil en la evaluación de pacientes con SS, especialmente en aquellos con fenómeno de Raynaud (19).

OBJETIVO

Valorar la utilidad de la capilaroscopia en el SSp e investigar si existe un patrón capilaroscópico típico o sugestivo de esta enfermedad.

MATERIAL Y METODOS

De un total de 276 pacientes diagnosticados de SSp en el Servicio de Medicina Interna del Hospital Universitario Vall d'Hebron desde 1988, se incluyeron en el estudio un total de 107 pacientes, a los que se le realizó capilaroscopia a lo largo de la evolución de la enfermedad.

Se investigó la presencia de alteraciones capilarescópicas en pacientes con y sin fenómeno de Raynaud asociado a SS y, en caso de existir dichas alteraciones, su posible relación con parámetros inmunológicos presentes en el momento del diagnóstico de la enfermedad.

Se excluyeron los pacientes afectados de diabetes mellitus u otras enfermedades sistémicas que pudiesen interferir en los resultados del estudio capilaroscópico.

Todos los pacientes firmaron el consentimiento informado.

Técnica capilaroscópica:

La videocapilaroscopia (VCP) se practicó utilizando un microscopio estereoscópico Wild M3 and Intralux 5000 Volpi (Urdof, Zurich, Suiza) con lámpara de luz fría, lentes intercambiables y usando magnificaciones de 100x, 160x, 250X y 4000X. Se realizó a temperatura ambiente (entre 23-25°C) con el paciente sentado y la mano examinada a la altura del corazón. Se analizaron los datos de la videocapilaroscopia de lecho periungueal del segundo a quinto dedo de ambas manos de todos los pacientes. Se desestimaron los lechos periungueales

que presentaban traumatismos, microtraumatismos o fenómenos de isquemia digital severa. También se desestimaron aquellos lechos periungueales que no presentaban una visualización correcta para la interpretación de las imágenes. Una gota de aceite de inmersión fue aplicada en el lecho periungueal de cada dedo analizado para maximizar la visualización. De acuerdo con estudios previos (14, 15) se consideraron para el análisis de datos los siguientes parámetros: la densidad capilar (menos de siete asas capilares por milímetro se consideró anormal); variabilidad de la longitud capilar (capilares cortos o más largos); presencia de anomalías morfológicas como tortuosas y serpenteantes ampliadas, ramificaciones o capilares tupidos (resumidos como anomalías); microhemorragias y distribución irregular de la matriz capilar (pérdidas capilares).

Análisis inmunológicos:

En todos los pacientes se determinaron los anticuerpos antinucleares (ANA) por inmunofluorescencia utilizando células HEp-2, los anticuerpos frente a antígenos extraíbles del núcleo (Ro, La) mediante inmunoblot en papel, el complemento mediante nefelometría por reacción en tubo (BNII Siemens) con control por estándar de agencia UKNEKAS, y el factor reumatoide mediante aglutinación en látex. La VSG se determinó mediante técnica de hematimetría.

Análisis Estadístico

Para el análisis estadístico se realizó una regresión nominal y posteriormente se procedió a comparar los parámetros significativos mediante el test de Chi-cuadrado o la U de Mann-Whitney, según los datos obtenidos.

El estudio estadístico se realizó mediante el programa SPSS (SPSS 16.0 Student Version for Windows). Para valorar una posible asociación entre las variables estudiadas se utilizaron tanto modelos multivariantes (regresión logística nominal) como modelos univariantes. Para las

variables categóricas se utilizó la prueba de la chi-cuadrado o el Test Exacto de Fisher y para las variables cuantitativas, como los subgrupos no cumplían los criterios de normalidad se utilizó el test no paramétrico o U de Mann-Whitney.

RESULTADOS

Se realizó capilaroscopia a un total de 107 pacientes, de los cuales 97 (90.7%) cumplían los criterios de 2002 (5). El 98.1% eran mujeres (105 pacientes) y el 1.9% de varones (2 pacientes), 43 (40.2%) pacientes presentaban fenómeno de Raynaud. En dos pacientes no fue posible realizar la capilaroscopia dadas las características morfológicas de sus dedos.

Ciento seis pacientes (99.1%) presentaban unos ANA positivos, siendo predominante el patrón moteado (105 pacientes). Sólo un paciente presentaba un patrón centromérico. Sesenta y dos pacientes presentaban factor Reumatoide positivo (59.7%), 54 anticuerpos anti-SSA (50.5%), y 34 anticuerpos anti-SSB (31.8%) Respecto de la VSG, un 68.6% presentaban una velocidad mayor o igual a 20 mm/h, siendo mayor de 50 mm/h en el 27.5% de los pacientes. La presencia de crioglobulinas se registró en 59 pacientes (55.1%) y se objetivó una disminución de Complemento C3 en 3 pacientes (2.8%) y de C4 en 7 (6.5%) (Tabla I)

Los hallazgos capilaroscópicos mostraron unos capilares normales o alargados en el 98.1% de los pacientes, con pérdida limitada en 6 pacientes (5.6%), mostrando el resto una distribución normal del lecho capilar (99 pacientes, 92.5%) (Figura 1). Se observaron anomalías capilares en 87 pacientes (81.3%) la mayoría de ellas tortuosidades (Figura 2), si bien se objetivaron megacapilares y ramificaciones en algunos casos. Dieciocho pacientes (16.8%) no presentaron ningún tipo de alteración. En 7 pacientes se observaron hemorragias, con presencia de hemorragia en rosario (pericapilar) en un paciente (0.9%) y presencia de dos o menos hemorragias en un dedo en los 6 pacientes restantes (5.6%) (Tabla II).

No se halló relación estadísticamente significativa entre la presencia de fenómeno de Raynaud y la presencia de anomalías capilares ($p=0.091$), ni entre la presencia de fenómeno de Raynaud y la pérdida capilar ($p=0.215$). Sí se halló una relación estadísticamente significativa entre la presencia de fenómeno de Raynaud y la presencia de hemorragias ($p=0.016$)

No se halló ninguna relación significativa entre la presencia de las anomalías capilares y los diferentes parámetros analíticos analizados: ANA, título de ANA, factor Reumatoide, anticuerpos Anti-SSB, Complemento (C3, C4) ni crioglobulinas. Sólo se halló una relación estadísticamente significativa por regresión nominal entre las anomalías capilares y los anticuerpos anti-SSA y la VSG, por lo que se procedió al análisis estadístico de dichos parámetros. La prueba del Chi-Cuadrado mostró la ausencia de diferencias estadísticamente significativas ($p=0.321$) entre la presencia de las anomalías capilares y los anticuerpos anti-SSA. Con respecto de la VSG, se procedió al análisis mediante test de la U de Mann-Whitney, la cual mostró que tampoco había diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de pacientes con y sin anomalías capilaroscópicas ($p=0.445$) (Tabla IV).

Con respecto de los datos clínicos, se obtuvo una relación estadísticamente significativa entre la presencia de anomalías capilares y la presencia de afección extraglandular: polineuropatía ($p=0.045$), así como entre la presencia de anomalías capilares y la afectación digestiva ($p=0.028$), no hallándose una relación significativa entre la presencia de anomalías capilares y la presencia de vasculitis, ni afectación renal ni artritis (Tabla V).

De un modo similar, se analizó si existía alguna relación entre la presencia de pérdida capilar en la capilaroscopia y la afección extraglandular, no hallándose ningún resultado positivo, si bien se observó una tendencia entre la presencia de bronquiectasias y la presencia de pérdida capilar ($p=0.061$) (Tabla VI).

Al analizar si existía alguna relación entre la presencia de hemorragias capilares y la afectación sistémica, sólo hallamos una relación estadísticamente significativa entre dicho dato capilaroscópico y la presencia de bronquiectasias pulmonares ($p=0.001$) (Tabla VII).

DISCUSIÓN

El SSp es una enfermedad autoinmune que se caracteriza por la presencia de sequedad generalizada secundaria a infiltración linfocitaria de las glándulas exocrinas, que puede cursar con afectación multistémica. Algunos de sus síntomas (polineuropatía, púrpura, nefropatía...) traducen la presencia de una vasculitis de base (14). El fenómeno de Raynaud es una expresión clínica de la disfunción microvascular que caracteriza a algunas de las enfermedades del tejido conectivo, y su aparición traduce la existencia de microangiopatía sistémica (14), relacionándose con una mayor frecuencia de afectación extraglandular y mayor aparición de marcadores inmunológicos (9). Hasta un tercio de los pacientes con SSp presentan fenómeno de Raynaud, el cual precede a los síntomas de sequedad hasta en un 45% de los pacientes (9, 10) y sigue un curso muy variable, pudiendo llegar a desaparecer en un 14% de los casos (10). Así mismo, la evolución del fenómeno de Raynaud suele ser más benigna que en otras enfermedades sistémicas, como la Esclerodermia y requiere tratamiento en un menor número de casos (9).

La capilaroscopia es una técnica no invasiva que presenta utilidad en el diagnóstico de otras enfermedades sistémicas, especialmente la Esclerosis Sistémica, la Dermatomiositis y el Lupus Eritematoso Sistémico. Es esencial la realización de la misma en los pacientes con fenómeno de Raynaud sin ningún otro tipo de sintomatología asociada, ya que permite identificar los pacientes en riesgo de desarrollar una enfermedad del tejido conectivo (21). Además presenta un alto valor predictivo negativo en pacientes que no presentan anomalías capilares en coexistencia con fenómeno de Raynaud (21), siendo un criterio diagnóstico de fenómeno de Raynaud primario la ausencia de alteraciones en la capilaroscopia (19)

Como se ha citado previamente, hasta la actualidad no se ha definido un patrón capilaroscópico típico o sugestivo de SSp (13, 14, 15)

En nuestro estudio, hemos hallado cambios inespecíficos en los capilares de un modo similar a lo descrito previamente por Tektonidou (15). Dichos hallazgos fueron descritos también por Capobianco et al. (14), si bien no han podido ser confirmados en otros estudios (13, 16, 17). Sin embargo los porcentajes de alteraciones capilaroscópicas hallados en nuestra serie discrepan de los hallados por Tektonidou (15), ya que en su serie un 65.2% de los pacientes con fenómeno de Raynaud presentaban alteraciones capilaroscópicas (anomalías capilares), mientras que en nuestra serie sólo lo presentaron un 35.5% de los pacientes con fenómeno de Raynaud. De un modo similar, al igual que en nuestra serie, Capobianco et al. (14) hallaron anomalías vasculares en el 29.5% de los pacientes (capilares tortuosos, bizarros y ramificaciones), sin hallar relaciones estadísticamente significativas entre pacientes con y sin fenómeno de Raynaud, Dichos resultados estadísticamente no significativos podrían ser debido a un bajo tamaño muestral en el grupo de pacientes con Fenómeno de Raynaud y por lo tanto baja potencia estadística (Error tipo II).

Tektonidou et al. definieron la presencia de hemorragias tanto en pacientes que presentaban fenómeno de Raynaud (31.2%) como en los que no presentaban este fenómeno (7.1%), hallando una relación estadísticamente significativa sólo entre el primer grupo y el grupo control, por lo que consideraron este hallazgo como “específico”. Nuestros resultados son similares, si bien difieren en las cifras, ya que el 16.6% de los pacientes con fenómeno de Raynaud presentan hemorragias, frente al 1.6% de pacientes sin fenómeno de Raynaud que presentan hemorragias. A pesar de ello se obtiene una relación estadísticamente significativa cuando comparamos los dos grupos de pacientes, con y sin fenómeno de Raynaud, hecho que nos indica que la presencia de dicho fenómeno traduce características diferentes del lecho capilar, con aumento de fragilidad del mismo, que provocaría dichos cambios. Capobianco et al. (14) hallaron también un aumento de la prevalencia de hemorragias en pacientes afectos de SSp frente a controles sanos, sin embargo no hallaron ninguna relación estadísticamente

significativa. En otros estudios no se han hallado hemorragias de ningún tipo en pacientes con SSp (13, 16, 17)

En nuestra serie no hallamos en ningún caso un patrón capilaroscópico sugestivo de esclerodermia, lo cual podría estar relacionado con la ausencia de anticuerpos anticentrómero (ACA) en nuestros pacientes. En este sentido, se ha descrito un patrón esclerodérmico en pacientes con SSp y ACA (14, 15) Así, los pacientes con ACA y SSp (14, 15, 18) presentan unas características particulares: menor frecuencia de xeroftalmia, hipergammaglobulinemia, anti-Ro/SS-A, y anti-La/SS-B, y mayor frecuencia de fenómeno de Raynaud y disfagia que los pacientes con SSp sin ACA. Así mismo dicho grupo presenta menor incidencia de fenómeno de Raynaud, calcinosis, dismotilidad esofágica, esclerodactilia y telangiectasias que los pacientes con ACA y Ssc. Además, a pesar de una larga evolución de la enfermedad, solo un escaso porcentaje de estos pacientes derivan a Ssc, por lo que se podría considerar un subgrupo dentro del SS (18), siendo necesario la práctica de estudios prospectivos más prolongados para comprobar la posible evolución a un síndrome mixto (overlap) o la estabilidad del mismo (14, 18).

La presencia de pérdida capilar (delecciones) que hallamos en nuestros pacientes, se ha puesto de manifiesto en diferentes estudios (14, 15, 19). No obstante, el porcentaje de pacientes que presentaban esta alteración era bajo y las diferencias entre pacientes con y sin fenómeno de Raynaud no fueron estadísticamente significativas, de forma similar a lo descrito por Tektonidou (15). Capobianco (14) sí halló diferencias estadísticamente significativas entre el grupo control y el grupo de pacientes afectados de SSp (hasta un 44.3% más comunes en estos), tanto en aquellos con fenómeno de Raynaud como en aquellos sin, pero con un mayor predominio en los primeros, ante lo cual apoyó la relación que tienen dichas delecciones y la existencia de microangiopatía sistémica en el SSp en pacientes con fenómeno de Raynaud (14). El estudio de las delecciones dentro del SSp se ha considerado un punto importante en relación

a la afectación vascular en el SSp. Ricciari et *al.* hallaron que la presencia de anticuerpos antiendoteliales (AECAs) tenía una relación estadística con dicha pérdida capilar y una mayor reactividad capilar. Existe una mayor positividad de estos AECAs en pacientes con ANA negativo, lo que confirmaría una activación policlonal inespecífica de los linfocitos B, donde distintas dianas antigénicas podrían activar la producción de autoanticuerpos de forma diferente. La correlación entre daño capilar en la capilaroscopia y la positividad de estos anticuerpos, sugiere estos últimos podrían estar implicados, de forma desconocida aún, en el daño endotelial del SSp y la correlación de ambos parámetros nos podría ayudar a evaluar la mayor afectación vascular en dichos pacientes (20).

Con respecto a las alteraciones inmunológicas, en nuestro estudio 54 pacientes presentaban anticuerpos anti-SSA (50.5%) y 34 de ellos anticuerpos anti-SSB (31.8%), siendo los anti-Ro/SS-A similares a las otras series (14, 15) La presencia de anti-La/SS-B es muy variable dentro de los diferentes estudios, oscilando entre un 18%, en pacientes con fenómeno de Raynaud (15) y un 44% (14). Capobianco (14) confirmó con su serie los hallazgos previos que correlacionaban la presencia de dichos anticuerpos y el título de los mismos con la afectación extraglandular en SSp, sin embargo no pudo establecer la relación entre la presencia de estos anticuerpos con los cambios en la capilaroscopia.

En nuestra serie la presencia de anticuerpos anti-Ro y anti-La tampoco permite establecer una relación estadísticamente significativa con la presencia de anomalías capilares, aunque los resultados quizás pudiesen variar si se hubiesen incluido un mayor número de pacientes en el estudio.

El Factor reumatoide es un parámetro que se ha visto en todas las series, estando presente en todas ellas con unos valores variables entre el 50% (15) y el 63.9% (14). En nuestra serie está presente en el 57.9%, sin embargo no tiene ningún tipo de asociación estadísticamente significativa con la presencia de anomalías vasculares. Aguiar et *al.* (16) sugirieron la

posibilidad de que la no presencia de un determinado porcentaje de pacientes con Factor Reumatoide podría provocar un sesgo en la reproductibilidad de los datos obtenidos por Tektonidou (15) respecto de anomalías capilares y hemorragias. Sin embargo en nuestra serie y en la de Capobianco (14), con un número superior de pacientes con presencia de factor Reumatoide, se ha podido comprobar que no es un factor determinante de ello.

Los ANA a pesar de no ser un criterio diagnóstico para la enfermedad, suelen ser positivos en la mayoría de los enfermos. En nuestra serie el 99.1% de los pacientes los presentaban (el 99.1% con un patrón moteado y el 0.9% un patrón centromérico). Otra serie (14) mostró una positividad para el 70.5% de los pacientes con patrón moteado en todos ellos. La presencia de los mismos no muestra significación estadística con la presencia de anomalías vasculares o hemorragias.

Como en muchas otras enfermedades sistémicas, la VSG se halló elevada (>20 mm/h) hasta en el 68.6% de los pacientes, con una gran elevación (>50 mm/h) en el 27.5% de los pacientes de nuestra serie. Este parámetro no se ha valorado en otras series. Como hemos explicado anteriormente, al realizar la regresión nominal, parece existir una significación estadística entre la elevación de la misma y la presencia de alteraciones vasculares, sin embargo, dado que la ausencia de anomalías vasculares en pacientes con niveles de VSG elevado es baja, no obtenemos significación estadística. Es posible que esta relación exista, sin embargo debería ampliarse el número de capilaroscopias realizadas para comprobar dicha posibilidad.

Respecto a la posible relación entre la afección clínica extraglandular (distinta del fenómeno de Raynaud) y los hallazgos capilaroscópicos, solo existe un estudio publicado al respecto (14). En este estudio, Capobianco et *al.* al igual que en nuestro estudio no hallan relación entre la presencia de autoanticuerpos y alteraciones capilaroscópicas, y encuentran una relación estadísticamente significativa entre la presencia de manifestaciones sistémicas (no especificadas por la autora, pero diferentes de la vasculitis) y la presencia de un mayor índice de

delecciones capilares, sin que ningún paciente presente un patrón similar a Esclerodermia (14). Este hecho podría explicarse, como ya previamente se ha citado, porque la aparición del fenómeno de Raynaud probablemente traduce la existencia de microangiopatía sistémica, lo cual se relacionaría con la mayor aparición de manifestaciones sistémicas (14). Por el contrario, Capobianco et *al.* no hallaron relación estadísticamente significativa entre las alteraciones capilaroscópicas y la presencia de vasculitis.

En nuestro estudio hemos independizado estas variables de afectación sistémicas, estableciendo la significación estadística de cada una de ellas con los diferentes hallazgos capilaroscópicos. Al realizar el estudio independiente de las variables, no hemos hallado al igual que Capobianco, una relación estadística entre la presencia de anomalías vasculares, pérdida vascular o hemorragia capilar y la presencia de vasculitis. Sin embargo, sí se han establecido relaciones estadísticamente significativas entre determinados elementos: anomalías capilares y presencia de polineuropatía, anomalías capilares y presencia de afectación digestiva y hemorragia capilar y presencia de bronquiectasias, con un resultado cercano a la significación estadística entre la pérdida capilar y presencia de bronquiectasias. Estos hallazgos nos permitirían sugerir que la presencia de alteraciones en los capilares periungueales podría asociarse con una mayor afección extraglandular en el SSp, hecho sugerido por otros autores (14, 19, 21). Así mismo parece haber una relación entre la presencia de hemorragias y un mayor grado de afectación pulmonar en forma de bronquiectasias. No existe una relación estadísticamente significativa entre la presencia de delecciones capilares y la presencia de bronquiectasias, pero el resultado no está lejos de la significación, lo que podría estar en concordancia con estudios en otras enfermedades, como la DM, la EMTC y la Ssc, en los que existe una mayor afectación pulmonar en presencia de delecciones en la capilaroscopia (19) Sin embargo, son necesarios más estudios para confirmar dichos hallazgos.

Tras el estudio de las relaciones entre capilaroscopia, autoanticuerpos y la ausencia o presencia de fenómeno de Raynaud en pacientes afectos de SSp, ningún estudio ha podido describir un patrón típico de la enfermedad. Si bien, algunos han podido demostrar diferencias estadísticamente significativas entre los hallazgos relativos a pacientes que presentan fenómeno de Raynaud y aquellos que no lo presentan, así como se ha podido definir un grupo de pacientes con presencia de ACA y SS que debería ser observado de forma prospectiva para determinar su evolución o no a Ssc (14, 18)

En la actualidad junto con los estudios morfológicos se realizan estudios dinámicos, en los que se estudian las velocidades de la sangre en los capilares (pre y postoclusión) Se han hallado diferencias estadísticamente significativas entre pacientes con SSp y controles sanos, sin embargo no se ha hallado ninguna diferencia entre pacientes con o sin fenómeno de Raynaud (16).

CONCLUSIONES

1. En pacientes con SSp y fenómeno de Raynaud se ha objetivado una mayor presencia de hemorragias capilares que en pacientes con SSp sin fenómeno de Raynaud asociado, hecho que podría sugerir una relación entre la presencia de este fenómeno y la presencia de afección microvascular en el SSp.
2. Hemos hallado una relación estadísticamente significativa entre la presencia de anomalías vasculares (tortuosidades, ramificaciones, megacapilares) y/o hemorragias y afectación sistémica o extraglandular en forma de polineuropatía, afectación digestiva, o bronquiectasias, lo que podría hacer sospechar un mayor riesgo de desarrollo de afectación sistémica extraglandular en pacientes con alteraciones capilaroscópicas.
3. No hemos hallado un patrón capilaroscópico característico del SSp, pero los hallazgos previamente descritos nos permiten, no obstante, sugerir que la capilaroscopia del lecho ungueal podría ser útil en el estudio de pacientes con SSp.

ANEXOS

I. TABLAS

Tabla I: Datos clínicos e inmunológicos

N= 107	Presente	Ausente	Perdidas
Criterios 2002	97 (90.7%)	10 (9.3%)	
Raynaud	43 (40.2%)	64 (59.8%)	
ANA	106 (99.1%)	1 (0.9%)	
Factor Reumatoide	62 (57.9%)	45 (42.1%)	
Patrón ANA moteado	106 (99.1%)	1 (0.9%)	
Anticuerpos Anti-Ro	54 (50.5%)	53 (49.5%)	
Anticuerpos Anti-La	34 (31.8%)	73 (68.2%)	
Crioglobulinas	59 (55.1%)	43 (40.2%)	5 (4.7%)
VSG > 20 mm/h	68.6%		
VSG > 50 mm/h	27.5%		
C3 disminuido	3 (2.8%)	100 (93.5%)	4 (3.7%)
C4 disminuido	7 (6.5%)	96 (89.7%)	4 (3.7%)

Tabla II: Hallazgos capilaroscópicos

N=107	Presente	Ausente	Perdidos
Longitud Normal	105 (98.1%)	0	2 (1.9%)
Pérdida capilar	6 (5.6%)	99 (92.5%)	2 (1.9%)
Anomalías capilares	87 (81.3%)	18 (16.8%)	2 (1.9%)
Hemorragias capilares	7 (6.5%)	98 (91.6%)	2 (1.9%)

Tabla III: Relación entre Fenómeno de Raynaud y las alteraciones capilaroscópicas

		Raynaud		
		Si	No	
Anomalías Capilares	Presentes	38	49	p= 0.091
	Ausentes	4	14	
Pérdida capilar	Presente	4	2	p= 0.215
	Ausente	38	61	
Hemorragias capilares	Presente	6	1	p=0.016
	Ausente	36	62	

Tabla IV: Significación estadística de datos extrapolados tras regresión nominal

		Anomalías Capilares		
		Presentes	Ausentes	
Raynaud	Si	38	4	p=0.091
	No	49	14	
AntiRo	Si	42	11	p=0.321
	No	45	7	
VSG		83	18	p=0.445

Tabla V: Significación estadística entre presencia de anomalías capilares y clínica presentada

		Anomalías Capilares		
		Presentes	Ausentes	
Polineuropatía	Si	5	4	p=0.045
	No	82	14	
Bronquiectasias	Si	16	2	p= 0.732
	No	71	16	
Fibrosis Pulmonar	Si	10	2	p= 1.000
	No	77	16	
Afectación digestiva	Si	25	10	p= 0.028
	No	62	8	
Vasculitis	Si	11	2	p= 1.000
	No	76	16	
Afectación Renal	Si	5	1	p= 1.000
	No	82	17	
Artritis	Si	25	2	p= 0.148
	No	62	16	

Tabla VI: Significación estadística entre presencia de pérdida capilar y clínica presentada

		Pérdida capilar		
		Presente	Ausente	
Polineuropatía	Si	1	8	p=0.424
	No	5	91	
Bronquiectasias	Si	3	15	p=0.061
	No	3	84	
Fibrosis Pulmonar	Si	1	11	p= 0.526
	No	5	88	
Afectación Digestiva	Si	3	32	p= 0.316
	No	3	67	
Vasculitis	Si	1	12	p= 0.557
	No	5	87	
Afectación Renal	Si	0	6	p= 0.696
	No	6	93	
Artritis	Si	3	24	p= 0.175
	No	3	75	

Tabla VII: Significación estadística entre presencia de hemorragia capilar y clínica presentada

		Hemorragia Capilar		
		Presente	Ausente	
Polineuropatía	Si	1	8	p=0.476
	No	6	90	
Bronquiectasias	Si	5	13	p=0.001
	No	2	16	
Fibrosis Pulmonar	Si	1	11	p= 0.584
	No	6	87	
Afectación Digestiva	Si	1	34	p= 0.420
	No	6	64	
Vasculitis	Si	1	12	p= 1.000
	No	6	86	
Afectación Renal	Si	1	5	p= 0.346
	No	6	93	
Artritis	Si	1	26	p= 0.674
	No	6	72	

II. FIGURAS

Figura 1.

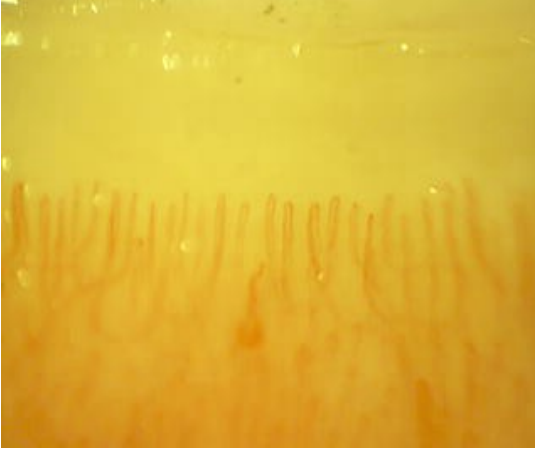


Figura 2.



BIBLIOGRAFÍA

1. Dan L. Longo, Anthony S. Fauci, Dennis L. Kasper, Stephen L. Hauser, J. Larry Jameson, Joseph Loscalzo Harrison's Principles of Internal Medicine, 18e, Eds. McGraw-Hill. Part 15. Disorders of the Joints and Adjacent Tissues>Section 2. Disorders of Immune-Mediated Injury> Chapter 324. Sjögren's Syndrome
2. Mavragani CP, Moutsopoulos HM. The geoepidemiology of Sjögren's syndrome. Department of Experimental Physiology, University of Athens, School of Medicine, Athens, Greece. *Autoimmun Rev.* 2010 Mar;9(5):A305-10. Epub 2009 Nov 10
3. Papisiris SA, Tsonis IA, Moutsopoulos HM. Sjögren's Syndrome.. 2nd Pulmonary Department, Attikon University Hospital, School of Medicine, National and Kapodistrian University of Athens, Athens, Greece. *Semin Respir Crit Care Med.* 2007 Aug;28(4):459-71.
4. Sherine E Gabriel and Kaleb Michaud. Epidemiological studies in incidence, prevalence, mortality, and comorbidity of the rheumatic diseases. *Arthritis Research & Therapy* 2009, 11:229
5. Vitali C, Bombardieri S, Jonsson R, Moutsopoulos HM, Alexander EL, Carsons SE, Daniels TE, Fox PC, Fox RI, Kassan SS, Pillemer SR, Talal N, Weisman MH; European Study Group on Classification Criteria for Sjogren's Syndrome. Classification criteria for Sjogren's syndrome: a revised version of the European criteria proposed by the American-European Consensus Group. *Ann Rheum Dis.* 2002 Jun;61(6):554-8
6. Westhoff G, Zink A. Epidemiology of primary Sjögren's syndrome-. *Z Rheumatol.* 2010 Feb;69(1):41-9.
7. Feist E, Hermann KG, Dankof A. Vasculopathy in Sjögren's syndrome *Z Rheumatol.* 2009 Jun;68(4):305-1

8. Ramos-Casals M, Solans R, Rosas J, Camps MT, Gil A, Del Pino-Montes J, Calvo-Alen J, Jiménez-Alonso J, Micó ML, Beltrán J, Belenguer R, Pallarés L; GEMESS Study Group. Primary Sjögren syndrome in Spain: clinical and immunologic expression in 1010 patients. *Medicine (Baltimore)*. 2008 Jul;87(4):210-9.
9. García-Carrasco M, Sisó A, Ramos-Casals M, Rosas J, de la Red G, Gil V, Lasterra S, Cervera R, Font J, Ingelmo M. Sjögren's syndrome. Prevalence and clinical characteristics in a series of 320 patients. *J Rheumatol*. 2002 Apr;29(4):726-30.
10. Skopouli FN, Talal A, Galanopoulou V, Tsampoulas CG, Drosos AA, Moutsopoulos HM. Raynaud's phenomenon in primary Sjögren's syndrome. Department of Internal Medicine, School of Medicine, Ioannina, Greece. *J Rheumatol*. 1990 May;17(5):618-20.
11. Sevdalina Nikolova Lambova · Ulf Müller-Ladner .The role of capillaroscopy in differentiation of primary and secondary Raynaud's phenomenon in rheumatic diseases: a review of the literature and two case reports. *Rheumatol Int* (2009) 29:1263–1271
12. M. Cutolo, A. Sulli, M. E. Secchi, S. Paolino and C. Pizzorni. Nailfold capillaroscopy is useful for the diagnosis and follow-up of autoimmune rheumatic diseases. A future tool for the analysis of microvascular heart involvement? *Rheumatology* 2006;45:iv43–iv46
13. Monticone G, Girardelli CR, Nisticò S, et al: Quantitative nailfold capillaroscopy in Sjögren syndrome. In: VII International Symposium on Sjögren's Syndrome, Dec 1-4, 1999, Venice. Pisa: Pacini Editores .S.p.A., 2000, p 164. Abstract no. OS-19.
14. K.G. Capobianco, R.M. Xavier, M. Bredemeier, V.G. Restelli, J.C.T. Brenol. Nailfold capillaroscopic findings in primary Sjögren's syndrome: clinical and serological correlations. *Clinical and Experimental Rheumatology* 2005; 23: 789-794.

15. Tektonidou M, Kaskani E, Skopouli FN, Moutsopoulos HM: Microvascular abnormalities in Sjögren's syndrome: nailfold capillaroscopy. *Rheumatology (Oxford)* 1999; 38: 826-30.
16. Aguiar T, Furtado E, Dorigo D, Bottino D and Bouskela E. Nailfold Videocapillaroscopy in Primary Sjögren's Syndrome. *Angiology* 2006; 57; 593
17. Ohtsuka T. Nailfold capillary abnormalities in patients with Sjögren's syndrome and systemic lupus erythematosus. *Br J Dermatol* 1997; 136: 94-6.
18. Vasiliki-Kalliopi K Bournia, Konstantina D Diamanti, Panayiotis G Vlachoyiannopoulos, Haralampos M Moutsopoulos. Anticentromere antibody positive Sjögren's Syndrome: a retrospective descriptive analysis *Arthritis Research & Therapy* 2010, 12:R47
19. N.Szabo, Z Csiki, A Szanto, K Danko, P Szodoray, M Zeher. Functional and morphological evaluation of hand microcirculation with nailfold capillaroscopy and laser Doppler imaging in Raynaud's and Sjogren's syndrome and poly/dermatomyositis. *Scand J Rheumatol* 2008; 37:23–29
20. Valeria Riccieri, Iliana Sciarra, Fulvia Ceccarelli, Cristiano Alessandri, Cristina Croia, Massimiliano Vasile, Maria Grazia Modesti, Roberta Priori, Guido Valesini. Nailfold capillaroscopy abnormalities are associated with the presence of anti-endothelial cell antibodies in Sjogren's. *Rheumatology* 2009; 48:704–706
21. Cortes S, Cutolo M. Capillaroscopic patterns in rheumatic diseases. *Acta Reum. Port.* 2007; 32, 29-36
22. Maricq HR, LeRoy EC. Patterns of finger capillary abnormalities in connective tissue disease by widefield microscopy. *Arthritis Rheum.* 1973; 16:619-628

23. Cutolo M, Sulli A, Pizzorni C, Accardo S. Nailfold videocapillaroscopy assessment of microvascular damage in systemic sclerosis. *J Rheumatol* 2000; 27:155-160