

FENOMENO DE RAYNAUD Y SINDROME DE SJÖGREN (*)

A. M. RASO (*) y P. G. RESSA (**)

II Cattedra di Clinica Chirurgica Generale e Terapia Chirurgica (Direttore: Prof. S. Abeatici) dell'Università * III Divisione dell'Ospedale Dermatologico S. Lazzaro **. Torino (Italia)

La reciente observación de tres casos de fenómeno de Raynaud asociado a un Síndrome de Sjögren nos ha inducido, junto a otros estudios sobre vascu'opatías ya efectuados cerca de esta Cátedra (8), a realizar una revisión de la literatura mundial sobre tal tema que, cuanto más, se ha mostrado infructuosa.

En efecto, hemos comprobado la falta de artículos específicos al respecto, como de otra parte comprobamos en otra investigación de esta escuela sobre la asociación Raynaud-Dupuytren (9).

En la extensa literatura consultada por nosotros sobre Sjögren y sobre Raynaud hemos hallado numerosas alusiones a esta asociación, pero ninguna tentativa de explicación etiopatogénica o fisiopatológica: sólo la cita de la posibilidad asociativa y algunos porcentajes, por otra parte variables en extremo, según los autores y sobre todo según que los estudios se hubieran efectuado a partir de casos primitivamente afectos de Raynaud o de Sjögren.

Si bien es verdad que pueden existir asociaciones reales que, si no se piensan y valoran, pasan del todo ignoradas, es asimismo verdad la posibilidad de caer en el error opuesto de querer coartar y reagrupar en un síndrome, de modo artificial y arbitrario, patologías que no tienen en común más que la casualidad de su asociación.

Al completar la revisión de la literatura y en el estudio de nuestros casos hemos quedado confortados por un breve pero claro párrafo publicado por Martorell (5) en su volumen de Angiología y por la frecuentísima observación de fenómenos de Raynaud por parte de varios autores interesados en el Síndrome de Sjögren.

Es indudable el que sobre sólo tres casos es imposible basar una entidad nosológica, pero también es verdad que es oportuno intentar un estudio clínico que pueda crear dudas y estimular nuevas posibilidades de investigación.

Resulta de particular importancia el hecho de que a menudo se comprueba la asociación de fenómeno de Raynaud con la púrpura trombocitopénica y la crioglobulinemia (15). Stölze (16) señala un 5,64 % en su casuística de 248

(*) Traducido del original en italiano por la Redacción.

Sjögren; en tanto que **Hughes** (4) da un 25 %, análogamente a **Snider** y **Weiss** (13), y otros autores (2, 3, 10) aportan porcentajes diferentes.

Sin duda es interesante resaltar los muy diferentes porcentajes de incidencia de la asociación Raynaud-Sjögren según que las observaciones se hayan efectuado a partir de una o de otra patología: en el Raynaud la incidencia del Sjögren es rarísima.

El Raynaud se asocia con cierta frecuencia a colagenopatías, entre las cuales predominan la artritis reumatoide, la esclerodermia, el lupus, es decir a un conjunto de afecciones que entran en el campo más amplio de las vasculitis no específicas (5). También el Sjögren se acompaña con cierta frecuencia de crioglobulinas, macroglobulinemia, dermatomiositis: existe por tanto la posibilidad de la presencia de elementos comunes en la etiología y en la patogenia de ambas afecciones.

De la literatura hemos observado que sólo en dos casos el Raynaud precedió al Sjögren. En ambos existían crioglobulinas y en uno macroglobulinemia (11, 21). Por el contrario, la observación del Raynaud después del Sjögren es muy frecuente: 24 % según **Mulock** (6) y porcentaje variable con otros autores (1, 2, 7, 12, 17, 19, 20).

No se ha estudiado, en cambio, el período transcurrido entre la aparición del Sjögren y el Raynaud, en tanto son frecuentes las observaciones de posibles causas análogas de aparición del Raynaud en un terreno predisponente.

Observaciones clínicas

Caso I: Mujer de 60 años. Nacida en la provincia de Asti y residente en Torino. Ingresada por «gangrena de a mano izquierda en enfermedad de Sjögren».

Anamnesis fisiológica: Peso 51 kg. Ciclos menstruales regulares. Menopausia a los 53 años. Cuatro embarazos, un aborto. Casada. Escasa alimentación un año antes de ingresar. Bajo vientre y diuresis regular.

Anamnesis patológica: Episodio nefrítico alrededor de los 30 años. A los 37, episodios de vómito y anorexia, que duraron unos dos años. A los 41, metrorragia de notable intensidad. A los 50, se observa hipertensión arterial con un máximo de 290 mmHg. sistólica. En mayo 1977 herpes zoster torácico.

Unos cuatro años antes de su ingreso inicia cefaleas y xerostomía: inicialmente es tratada por diabetes e hipertensión. En 1976 edema del miembro inferior izquierdo y sucesivamente fiebre. Tratada con antibióticos y, luego, ingresada en el hospital con el diagnóstico de «artritis reumatoidea». Durante su estancia, fiebre persistente y aparición de parálisis de la mano y pie derechos. Se traslada a otro lugar con el diagnóstico de «polineuritis». Sale en septiembre sin apreciable mejoría en el funcionalismo de la mano y del pie, instaurándose una terapéutica con anabolizantes y ACTH hasta mayo 1977. Recuperaba el uso de la mano y del pie en diciembre, persistiendo la ausencia de fiebre incluso en presencia de xerostomía.

Después fue internándose, en mayo 1977, por nuevo herpes zoster y por tumefacción bilateral en región parotídea: diagnosticada de «parotiditis epidémica». Al parecer ya había sufrido episodios análogos precedentemente. Durante su internamiento inició trastornos necróticos de la mano izquierda, preci-

samente en zona de la uña del tercer dedo. Desde algún tiempo acusaba disminución visual.

En julio del mismo año, posiblemente a continuación de un absceso glúteo, edema del muslo izquierdo, indoloro, pero con grave perjuicio de la deambulación.

Se interna luego en una sección especializada en septiembre de 1977 donde es diagnosticada de «Síndrome de Sjögren». Entretanto, la gangrena ha afectado todos los dedos de la mano izquierda, habiendo rechazado la paciente cualquier terapéutica médica y quirúrgica incluso tras las manifestaciones iniciales leves de Raynaud y de la grave necrosis sucesiva.

Una vez salida, ha efectuado el tratamiento indicado hasta el momento, pero la gangrena se ha acentuado en tanto mejoraba parcialmente su visión.

En el momento de su ingreso estaba sometida a corticoterapia, con una tensión arterial de 200/100 mmHg.



Fig. 1. — Aspecto de la mano izquierda de la paciente del Caso 1.

Examen objetivo general: Buenas condiciones generales. Ausencia de alteraciones auscultatorias en pulmones. Cardiovascular con tonos puros, rítmicos a 86 pulsaciones/minuto. El abdomen, indoloro, palpable, con hígado en arcada costal. Color de piel, amarillo-aceituna.

Examen especial: 1. Sequedad de lengua y mucosa oral. 2. Gangrena seca que interesaba la zona capital metacarpiana y los cinco dedos, bien limitada de la zona sana (fig. 1). 3. Manifestaciones petequiales y purpúricas de dimensiones miliares y lenticulares en piernas y muslos. 4. Orificio fistuloso en glúteo izquierdo, con salida de escaso líquido purulento y discreta infiltración dolorosa del tejido perifistuloso sin notables fenómenos flogísticos. 5. El dedo índice de

la mano derecha, a nivel de la falangeta, piel oscura con signos de distrofia ungual.

Pulsatilidad de miembros inferiores, indemne. Las manchas de los miembros inferiores, examinadas con Doppler, no evidenciaban actividad vascular alguna; troncos venosos de miembros inferiores permeables y válidos.

Gangrena del miembro superior izquierdo e inicial en el derecho. Ausencia de pulsos palpables en radial y cubital izquierdas, pero presente el humeral; asimismo presentes todos en lado derecho.

Sangre: 3.850.000 hematíes, 10.600 leucocitos (N. 70 % - L. 25 % - M. 5 %). 320.000 plaquetas.

Radiología del tórax, normal. Examen radiológico del antebrazo y mano izquierdos, signos de atrofia de Sudeck en huesos del carpo y mano.

Examen de orina, normal; con presencia de raros hematíes y algunos leucocitos.

Glucemia, normal. Azotemia inicial elevada, luego normal. Serología lúes, negativa. Eritrosedimentación extrema, 29,8. Pruebas eucoloidales y en particular la Takata alteradas (107). Bilirrubinemia, normal. ASLO, negativo. Proteína C Reactiva, ++, los FAN ausentes y el Reuma-test +. Pruebas hemogénicas, lipídograma y uricemia, normales. Lipoproteínas, normales salvo algo elevadas las beta. Fosfatases alcalinas elevadas (126). Amilasemia y electrolitos, normales. La LDH, 106; mucoproteínas 7,2.

Practicada inmunofluorescencia sobre las paredes vasculares, con resultado negativo.

Bacteriología de la zona necrótica: presencia de pseudomonas aeruginosas y *Proteus mirabilis*.

El trazado inmunoelectroforético del suero en agar en fresco comparado con el suero normal y tratado con el antisuero específico total y fraccionado (IgG-IgA-IgM) no ha mostrado bandas de precipitación atípica o morfología alterada: clara hipo IgG. La inmunodifusión dio: IgG 789, IgA 114 e IgM 210.

Reografía de miembros inferiores: discreta hipertonia por onda dícrota precoz; más intensa hipertonia en los superiores con hiperdicrotismo.

Fotopletismografía miembros inferiores y superior derecho: muestra ondas completamente planas a excepción del IV.º dedo del pie izquierdo y del I.º de la mano derecha.

Tromboelastograma: en los límites de la normalidad.

El «screening» de la coagulación no muestra alteraciones particulares sino a cargo del fibrinógeno (470 mg. %), con 16 ng/ml. de FDP, es decir aumentando respecto a lo normal. «Tests» de paracoagulación, negativos.

Dadas las graves condiciones de la gangrena, se procedió a la amputación del tercio medio del antebrazo izquierdo, previa preparación adecuada.

Postoperatorio, relativamente regular, con agujas febiles bastante marcadas. A los 10 días, aparecen dos escaras en el muñón, tratadas con nitrato de plata, Rifocina tópica, normalizándose poco a poco el cuadro, curando por segunda intención.

La histopatología previa a la intervención dio lo siguiente: **Pie derecho**, epidermis sin alteraciones particulares, en dermis se aprecian nódulos y cordones

infiltrantes de localización perivasculares constituidos por linfoplasmocitos y polimorfonucleares. Marcada leucocitoclasia; vasos con pared engrosada y basófila. **Mano izquierda**, epidermis, donde está presente, levemente acantósica con material córneo orto y parakeratósico. El dermis está interesado por una extensa área de necrosis delimitada por un infiltrado parvoglobocelular. No raras angiectasias; marcada degeneración basófila de la trama conectiva.

Después de la intervención se practicó histopatología del fragmento extirpado, tanto del antebrazo como de la arteria y la vena, con el siguiente resultado: Las diferentes tomas biopsicas presentan en el complejo epidermis, dermis, así como estructuras hipodérmicas y musculatura estriada y vasos, estructuras sustancialmente conservadas.

Inmunofluorescencia sobre fragmentos resecados y examinados de inmediato, negativa.

Caso II: Mujer de 39 años, de Leningrado y residente en Torino. Síndrome de Sjögren hace 5 años.

Anamnesis patológica: Pleuritis a los 13 años.

Cuando la vemos, además del síndrome de Sjögren tratado largo tiempo con inmunosupresores, se queja de constante dolor glúteo izquierdo por las numerosas inyecciones recibidas.

Junto a esta sintomatología, se queja de un claro fenómeno de Raynaud aparecido hace 4 meses, fastidioso pero sin lesiones tróficas.

Radiografía lumbo-sacra: signos de grave discartrosis. Radiografía de tórax, normal.

ECG y exámenes sanguíneos de rutina, normales. Sólo microcitosis y anisopoiquilocitosis. La eritrosedimentación era de un $K = 46$, con cuadro de sideropenia de 36 microgramos.

Aparte, presentaba un nódulo mamario derecho sin adenopatía satélite y con caracteres de extrema benignidad.

Crioaglutininas, positiva. Inmunoelectroforésis, cuadro normal de inmunoglobulinas con tendencia al descenso de las IgG.

Fotopletismografía de base: déficit volumétrico bilateral, bien evidente tras el «test» del frío.

Ausencia de signos de afectación anatómica que pudieran justificar la actividad del fenómeno de Raynaud.

La patología del Sjögren estaba bastante bien compensada, no provocando graves trastornos excepto de vez en cuando.

Sometida a terapéutica hemocinética, no la hemos vuelto a ver.

Caso III: Mujer de 54 años, de Asti, residente en la provincia de Torino.

Anamnesis familiar, sin interés.

Anamnesis fisiológica: desarrollo normal, casada, 3 gestaciones e inicio actual de menopausia.

Anamnesis patológica: colecistectomía y apendicectomía.

Desde hace dos años nota sequedad de fauces y conjuntival, por lo que nunca ha acudido al médico.

Acude a nosotros por afectación Raynaud-símil, evidenciable con claridad sumergiendo el miembro en agua fría, es remitida al dermatólogo que diagnostica «Síndrome de Sjögren inicial».

Según la paciente, el fenómeno había aparecido en los últimos 6 meses.

La reografía y la pletismografía demuestran un déficit de irrigación digital, ya basal ya tras el «cold-Test».

Ligera anemia hipocroma, eritrosedimentación con una $K = 29$, ASLO normal, Proteína C Reactiva +, FAN ausentes, normal cuadro inmunoelectroforético. Orina, normal; Tine-Test ++.

Dosificación hormonal, normal. Radiología de columna cervical y ECG, sin particularidades.

En cambio, resultan positivas las investigaciones de crioaglutininas.

Sometida a tratamiento del Sjögren y del Raynaud, obtiene notable beneficio.

Consideraciones generales

El estudio de nuestros tres casos, aunque no lo profundo que hubiéramos deseado, junto a los datos de la literatura nos permite las siguientes observaciones:

1. Todas nuestras pacientes eran del sexo femenino, de acuerdo tanto para el Raynaud como para el Sjögren. Sólo los casos citados por **Whitehouse** y colaboradores (20) y por **Rubens-Duval** y colaboradores son del sexo masculino.

2. Sólo hemos operado una sola de las tres pacientes, con amputación de necesidad, tras haber rechazado varias veces la simpatectomía torácica. Un caso está bajo continuo control, mientras el otro dejó de venir después de algunas visitas.

3. La negatividad de las pruebas de inmunofluorescencia está en relación, a nuestro parecer, menos con una negatividad real que con la supresión inmunológica inducida terapéuticamente.

4. Análogamente a los datos de la literatura en su mayoría, en nuestros casos el Raynaud se ha presentado tras la instauración del Sjögren, con un intervalo promedio de un año o menos.

5. En dos casos hemos observado la presencia de crioaglutininas.

6. La terapéutica sigue en discusión, por: a) la modificación del cuadro inmunológico, cuyos análisis se mostraron negativos, no porque lo eran sino probablemente por inducción terapéutica; y b) algunos inmunosupresores pueden determinar quizás, si se prolongan, fenómenos de alteración vascular similares a cuanto se ha citado del tartrato de ergotamina y, más recientemente, de los beta bloqueadores como causa del Raynaud.

7. Se podría, pues, pensar en la hipótesis de que el fenómeno de Raynaud sea, en sujetos predisponentes, una consecuencia de la terapéutica seguida contra el Sjögren.

8. En todos nuestros casos se han rechazado el bloqueo del simpático cervical o la simpatectomía operatoria, lo que ha llevado a una amputación. Si las hubiéramos efectuado, quizás hubiésemos podido apoyar la hipótesis de la acción del simpático en la génesis del Raynaud y estudiar en el postoperatorio las even-

tuales variaciones entre ambas patologías. Esto no quita que en los dos casos tratados con hemocinéticos y fármacos sobre la microcirculación, junto a las normas higiénico-profilácticas del Raynaud calurosamente recomendadas por nosotros, hayan tenido desde el punto de vista vascular una clara mejoría.

9. La escasa claridad de datos de la literatura no debe hacernos olvidar los factores comunes que podemos hallar en la base del Raynaud y del Sjögren, citados por todos los autores: presencia de crioglobulinas (21), macroglobulinas (20), posible concomitancia con el lupus (15), dermatomiositis y herpes zoster, enfermedad maligna linfoproliferativa (17), púrpura trombocitopénica (14) y artritis reumatoide (6).

Aunque en la actualidad está muy en uso asociar varias enfermedades en un solo síndrome, en nuestro caso nos permitimos señalar estas tres observaciones. Antes de proceder a posteriores actitudes terapéuticas que pueden estar contraindicadas nos parece oportuno proponer un más profundo estudio en sentido clínico-estadístico de esta posible asociación. Sólo a partir de una experiencia a «doble ciego» y estudiando por separado los afectados por Raynaud y por Sjögren podremos valorar un inicial porcentaje de incidencia de una patología sobre la otra e investigar sus posibles factores etiológicos, patogénicos, clínicos y terapéuticos.

RESUMEN

Partiendo de tres casos del fenómeno de Raynaud aparecidos en portadores de un síndrome de Sjögren, se efectúa una revisión de la literatura mundial, que nos ha parecido engañoso; el porcentaje citado se presta a controversias y los estudios anatómicos sobre tal tema son inexistentes. Las observaciones clínicas e histoinmunopatológicas han establecido algunos puntos de contacto entre ambas patologías, que más tarde serán profundizadas.

SUMMARY

Three cases are presented where Sjögren syndrome and Raynaud phenomenon coincide in the same patient.

BIBLIOGRAFIA

1. **Beurey-Weber-Mougeolle** y cols.: Syndrome de Gougerot-Sjögren. «Bull. Soc. Fran. Derm. et Syph.», 77: 143, 1970.
2. **Coll, J.; Costas, J.** y cols.: Síndrome de Sjögren: concepto actual, manifestaciones clínicas y su evolución. Revisión de 25 casos. «Rev. Clín. Esp.», 143: 50-243, 1976.
3. **Giardino, C.**: Scialodochiti, scialoadeniti e calcolosi salivare. In: «La Patología delle Ghian-dole Salivari». Ed. Minerva Médica, 1969.
4. **Hughes, G. y Whaley, K.**: Sjögren's syndrome. «Brit. Med. J.», 4:533, 1972.
5. **Martorell, F.**: «Angiología. Enfermedades vasculares». Salvat Ed. Barcelona, 1967.
6. **Mulock-Houwer, A. A.**: Diseases of the cornea: I. Keratitis filamentosa and chronic arthritis. «Trans. Ophtal. Soc. U. K.», 47:88, 1927.

7. Rankow, R. M. y Polayes, I. M.: «Diseases of the Salivary Glands». Saunders Co., 1976.
8. Raso, A. M.; Durando, R. y cols.: Analisi statistica ed epidemiologica nella malattia e nella sindrome di Raynaud. «Min. Angiol.», 2:55, 1977.
9. Raso, A. M.; Locatelli, L.; Raso, S. M.: Correlaciones etiopatogenéticas y clínico-terapéuticas de la asociación simultánea entre fenómeno de Raynaud y enfermedad de Dupuytren. «Angiología», 28:21, 1976.
10. Rook, A.; Wilkinson, D. S.; Ebling, F. J. G.: «Textbook of Dermatology». Blackwell Scientific Publications, 1968.
11. Rubens-Duval, A.; Kaplan, G.; Nobillot, A.: Cryoglobuline, macroglobuline et syndrome de Gougerot-Sjögren. «Sem. Hôp. Paris», 50: 1.665, 1974.
12. Ruffié, Fournié, Ayrolles: Syndrome de Gougerot-Sjögren. «Bull. Soc. Fran. Derm. et Syph.», 70:441, 1963.
13. Snider, G. L. y Weiss, M. A.: Pulmonary infiltrates in a woman with Sjögren's syndrome. «N. Engl. J. Med.», 3:293, 1975.
14. Steinberg, A. D.; Green, W. T.; Talal, N.: Thrombotic thrombocytopenic purpura complicating Sjögren's syndrome. «JAMA», 215:757, 1971.
15. Steinberg, A. D. y Talal, N.: The co-existence of Sjögren's syndrome and LES. «Ann. Int. Med.», 74: 55, 1971.
16. Stoltze, C. A. y Hanlon, D. G.: Keratoconjunctivitis sicca and Sjögren's syndrome. Systemic manifestations and hematologic and protein abnormalities. «Arch. Int. Med.», 106:513, 1960.
17. Talal, N. y Bunin, J. J.: The development of malignant lymphoma in the course of Sjögren's syndrome. «Am. J. Med.», 36:529, 1964.
18. Talal, N.; Sokoloff, L.; Barth, W. F.: Extrasalivary lymphoid abnormalities in Sjögren's syndrome. «Am. J. Med.», 43:50, 1967.
19. Vanselow, N. A.; Dodson, V. N. y cols.: A Clinical study of Sjögren's syndrome. «Ann. Int. Med.», 58:124, 1963.
20. Whitehouse, A. C.; Buckley, C. E. y cols.: Macroglobulinemia and vasculitis in Sjögren's syndrome. «Am. J. Med.», 43:609, 1967.
21. Zinneman, H. H. y Caperton, E.: Cryoglobulinemia in a patient with Sjögren's syndrome and factors of cryoprecipitation. «J. Lab. Clin. Med.», 89:3, 1977.