

Valor de la determinación de los niveles de moléculas de adhesión solubles en el diagnóstico de la vasculitis reumatoidea

M. Salcedo¹, E.E. Schneeberger¹, M. Lapeña¹, J.A. Maldonado Cocco¹, M.C. Musumesi², J.C. Marcos², G. Citera¹

¹Sección Reumatología y Servicio de Laboratorio, Instituto de Rehabilitación Psicosfísica. ²Sección Reumatología Hospital San Martín de La Plata. Beca Asociación de Reumatología de la Ciudad de Buenos Aires.

Resumen

La Vasculitis Reumatoidea (VR) es una complicación severa de la Artritis Reumatoidea (AR). Varios estudios demuestran que las moléculas de adhesión soluble serían indicadores de activación endotelial y se asociarían a daño vascular.

Objetivo: Medir los niveles séricos de moléculas de adhesión solubles en pacientes con VR y evaluar la utilidad de las mismas para el monitoreo de la respuesta terapéutica.

Material y métodos: Se incluyeron en forma consecutiva pacientes con AR según criterios ACR'87 y diagnóstico VR. Por cada paciente con VR, se evaluaron 2 pacientes con AR sin vasculitis apareados por edad, sexo y tiempo de evolución de la enfermedad. Se consignaron datos demográficos, hábitos tóxicos, enfermedades comórbidas, parámetros de laboratorio, datos relacionados a la AR, en el momento previo al proceso vasculítico, en el período activo y 6 meses posterior al inicio del tratamiento específico para vasculitis. Las moléculas de adhesión VCAM-1 y E-selectina fueron medidas por método de ELISA, en ambos grupos basalmente y luego de 6 meses de iniciado el tratamiento.

Resultados: Los pacientes con VR (n = 10) tenían una edad mediana de 51 años (RIC 42,2-55,2) y un tiempo mediano de evolución de la enfermedad de 84 meses (RIC 69-180). El 80% era de sexo femenino. Los pacientes con AR sin VR (n = 20) tenían características demográficas y tiempo de evolución de la enfermedad comparables. El 80% de los pacientes con VR presentaban compromiso cutáneo. El 100% tenía compromiso neurológico. Todos los pacientes recibieron tratamiento con esteroides, 9 pulsos de ciclofosfamida y 1 azatioprina. Los niveles de VCAM-1 fueron significativamente mayores en pacientes con VR vs. controles (765 µg/ml vs. 595 µg/ml, p = 0,033). Los valores de E-selectina fueron mayores en vasculitis

Summary

Rheumatoid vasculitis (RV) is a severe complication in patients with RA. Some studies demonstrated that the soluble adhesion molecules are associated with endothelial activation and vascular damage.

Objective: To measure serum levels of soluble adhesion molecules in RA patients with RV and to evaluate their utility for monitoring the therapeutic response.

Material and methods: Consecutive patients with RA (ACR'87) and RV were included. For each patient with RV, 2 patients with RA and without RV matched by age, sex and disease duration were used as controls. Demographical data, toxic habits, comorbidities, laboratory, RA characteristics were registered previously vasculitis, in the active period and 6 months after the beginning of the specific vasculitis treatment. The adhesion molecules VCAM-1 and E-selectin were measured by ELISA, in both groups, basally and 6 months after of the therapy beginning.

Results: RV patients (n = 10) median age 51 years (IQR 42.2-55.2) and median disease duration 84 months (IQR 69-180) and 80% female sex. RA patients without RV (n = 20) had comparable demographical and disease duration. 80% RV patients had skin involvement. 100% had neurological involvement. All the patients received steroids treatment, 9 IV cyclophosphamide and 1 azathioprine. VCAM-1 levels were significantly greater in RV patients vs. controls (765 µg/ml vs. 595 µg/ml, p = 0.033). E-selectin levels were also greater in vasculitis vs. controls (49.25 µg/ml vs. 40.3 µg/ml), but this difference did not reach statistical significance. VCAM-1 levels significantly decreased after 6 months of treatment, 765 µg/ml (592.5-975) vs. 555 µg/ml (455-685), p = 0.01. We did not observe difference in E-selectin levels.

Conclusion: VCAM-1 levels are increased in RV patients versus RA

Correspondencia

Gustavo Citera, IREP

E-mail: gustavocitera@gmail.com

vs. controles (49,25 µg/ml vs. 40,3 µg/ml), pero esta diferencia no alcanzó significancia estadística. Los niveles VCAM-1 también disminuyeron en forma significativa luego de 6 meses de tratamiento, 765 µg/ml (592,5-975) vs. 555 µg/ml (455-685), $p = 0,01$, no observándose diferencia en los niveles de E-selectina.

Conclusión: Los niveles de VCAM-1 están elevados en pacientes con VR versus pacientes con AR sin VR y estos disminuyen luego del tratamiento. La medición de VCAM-1 podría ser útil como marcador de inflamación vascular en pacientes con VR y para monitoreo del tratamiento.

Palabras clave: artritis reumatoidea, vasculitis reumatoidea, moléculas de adhesión.

Introducción

La Vasculitis Reumatoidea (VR) es una complicación potencialmente fatal de la Artritis Reumatoidea (AR) que se observa en aproximadamente 1% de estos pacientes¹. Compromete principalmente a la piel y al sistema nervioso periférico y ocasionalmente otros órganos. La extensión y la gravedad del cuadro clínico dependen del número, del tamaño y de la localización del vaso afectado^{2,3}. Surge como consecuencia del compromiso vascular inflamatorio de las arterias de pequeño y mediano calibre y el rol de las moléculas de adhesión en la interacción leucocito–endotelio es clave en el desarrollo de este proceso⁴⁻⁵. Diferentes estudios demostraron niveles significativamente mayores de dichos mediadores en pacientes con AR y VR. Estas moléculas serían indicadores de activación endotelial y se asociarían a daño vascular. Las más estudiadas fueron las moléculas de adhesión intercelular circulante ICAM1, la molécula de adhesión vascular celular soluble VCAM-1 y la molécula de adhesión del leucocito endotelial E-selectina⁶⁻¹¹. Si bien para la confirmación diagnóstica es necesario realizar la biopsia del tejido comprometido, esto genera inconvenientes en la práctica clínica, ya que ciertos tejidos como piel o músculo, aunque son de fácil acceso a la biopsia, en ocasiones no están involucrados para llegar al diagnóstico¹²⁻¹⁹. Hoy en día, la biopsia del nervio sural es considerada el método de elección para el diagnóstico cuando existen manifestaciones neurológicas, sin embargo ha sido cuestionada por las potenciales desventajas que conlleva su realización en los pacientes con VR, por lo cual no disponemos de un método no cruento para la evaluación en la respuesta al tratamiento.

patients without RV and these soluble adhesion molecules decreased after treatment. The VCAM-1 measurement could be a useful vascular inflammation indicator in RV and would allow to monitoring treatment.

Key words: rheumatoid arthritis, rheumatoid vasculitis, soluble adhesion molecules.

En este trabajo, nos propusimos determinar los niveles séricos de moléculas de adhesión solubles en pacientes con VR y evaluar la utilidad de las mismas para el monitoreo de la respuesta terapéutica.

Material y métodos

Se incluyeron pacientes de la Sección Reumatología del Instituto de Rehabilitación Psicofísica y del Hospital San Martín de La Plata, con diagnóstico de AR según los criterios ACR '87 que desarrollaron vasculitis clínica con compromiso cutáneo y/o neurológico confirmado por biopsia del tejido afectado. Por cada paciente con VR, 2 pacientes con AR sin vasculitis apareados por edad, sexo y tiempo de evolución de la enfermedad sirvieron como grupo control. Se excluyeron aquellos pacientes con otra enfermedad del tejido conectivo, excepto el Síndrome de Sjögren secundario.

En todos los pacientes se consignaron los datos demográficos y todas las manifestaciones extraarticulares de la AR. La actividad de la enfermedad se determinó por el recuento de las articulaciones inflamadas y dolorosas, la escala visual análoga de actividad por el médico y el paciente y la capacidad funcional por HAQ-A (Health Assessment Questionnaire, versión Argentina). Se registró la exposición a tóxicos, alcohol y consumo de tabaco, y se consideró la presencia de enfermedades comórbidas como diabetes, enfermedad aterosclerótica y neoplasias. Como parámetros de laboratorio se evaluaron: hematocrito, hemoglobina, recuento de leucocitos, velocidad de sedimentación globular (VSG), proteína C reactiva (PCR), recuento de plaquetas,

proteínograma, complemento (C₃ y C₄), crioglobulinas, Factor Reumatoideo (FR) (por nefelometría), la presencia de anticuerpos antinucleares (ANAs) (por inmunofluorescencia indirecta). Otros autoanticuerpos fueron determinados solamente si el cuadro clínico lo requería.

En los pacientes con sospecha de VR, el diagnóstico se estableció por el cuadro clínico con el compromiso principalmente de piel (infartos periungueales, gangrena digital, púrpura palpable y úlceras) y/o nervios periféricos (mononeuritis múltiple y polineuropatías), aunque se registró la presencia de otras manifestaciones clínicas que pudieran ser atribuidas a VR; se realizó electromiograma con velocidad de conducción sensitivo-motora y biopsia de piel, de otro tejido comprometido y de nervio sural²⁰. Las biopsias fueron examinadas por microscopía óptica con coloración hematoxilina eosina por un observador independiente, quien desconocía las características clínicas de los pacientes.

Tanto los datos clínicos como los de laboratorio se registraron en el momento previo al proceso vasculítico, en el período activo y en un tiempo arbitrario de 6 meses posterior al diagnóstico de vasculitis, con el fin de evaluar la respuesta al tratamiento.

En ambos grupos de pacientes se tomaron muestras de suero para la determinación de las moléculas de adhesión VCAM-1 y E-selectina. Estas moléculas de adhesión fueron medidas por método de ELISA (kits comerciales R&D Systems), y fueron previamente testeados en sujetos sanos

utilizando el estándar de calidad provisto por el fabricante. En los pacientes con vasculitis se realizaron 2 determinaciones; en el momento del diagnóstico y luego de 6 meses de tratamiento. Se registró el tratamiento específico para VR, la presencia de efectos adversos (aplastamientos vertebrales, osteonecrosis, cistitis hemorrágica, amenorrea/esterilidad, infecciones y citopenias). La respuesta al tratamiento se evaluó a los 6 meses. Se consideró mejoría clínica completa a la desaparición de los signos y/o síntomas que motivaron el inicio del tratamiento, parcial a la mejoría pero no a la desaparición de dicho cuadro, y no respuesta a la persistencia o empeoramiento del mismo. Se evaluó además la recurrencia de enfermedad, número de las mismas y el tiempo en que ocurrió dicho evento desde el inicio del tratamiento de la vasculitis. Se registraron las muertes ocurridas por VR y se analizó la causa de muerte y el tiempo que transcurrió desde el diagnóstico de la vasculitis.

Análisis estadístico: Los datos se analizaron en el programa SPSS versión 10. Las variables continuas fueron expresadas como medianas con su correspondiente rango intercuartilo (RIC). Se realizaron test no paramétricos. Las variables continuas independientes fueron comparadas por test de Mann-Whitney. Las variables continuas dependientes por test de rangos señalados de Wilcoxon y las categóricas por test exacto de Fisher. Un valor de $p < 0,05$ fue considerado significativo.

Variables	AR (n = 20)	VR (n = 10)	p
Sexo femenino n (%)	16 (80)	8 (80)	NS
Edad (años) m (RIC)	51,5 (43,7-59,2)	53,5 (43,5-56,2)	NS
Edad diagnóstico de AR (años) m (RIC)	41,5 (30-46,5)	36,5 (31,7-46,5)	NS
Tiempo evolución AR (meses) m (RIC)	108 (72-207)	111 (75-207)	NS
Manifestaciones extraarticulares n (%)	12 (60)	10 (100)	0,029
FR positivo n (%)	15 (83,3)	10 (100)	NS

AR: Artritis Reumatoidea, VR: Vasculitis Reumatoidea.

Tabla 1. Características demográficas y clínicas de los pacientes con y sin VR.

Resultados

Se incluyeron 10 pacientes con VR y 20 pacientes con AR sin vasculitis. No se observaron diferencias significativas respecto a las características clínicas y demográficas entre los grupos, excepto que los pacientes con VR presentaron con más frecuencia manifestaciones extraarticulares (10 (100%) vs. 12 (60%) $p = 0,029$) (Tabla 1). La edad mediana al diagnóstico de la VR fue de 51 años (RIC 42,2-55,2), el tiempo de evolución mediano de la AR al diagnóstico de VR fue de 84 meses (RIC 69-180) y el tiempo transcurrido entre el inicio de los síntomas y el diagnóstico de VR fue 2,5 meses (RIC 1-9,75). El 80% de los pacientes tuvieron compromiso cutáneo. La lesión más frecuentemente observada fueron las úlceras de miembros inferiores (50%). Neuropatía periférica se observó en todos los pacientes (Tabla 2). El patrón electromiográfico más frecuentemente hallado fue el de polineuropatía sensitiva simétrica en 5 pacientes (50%), 1 paciente presentó mononeuritis múltiple y el resto polineuritis sensitivomotora simétrica. Se

realizó biopsia de piel en 7 pacientes, evidenciándose: vasculitis leucocitoclástica en 6 de ellos (85,7%) y vasculitis necrotizante sólo en un paciente. En 6 de las 7 biopsias de nervio sural que se realizaron, el patrón histológico correspondió a arteritis necrotizante. En 3 pacientes se realizó además biopsia muscular, 2 en músculo cuádriceps y una en miocardio (paciente fallecido), observándose arteritis necrotizante en los 3 casos. En el momento del diagnóstico de la VR, el 90% de los pacientes recibían esteroides y el 60% alguna DMAR (Droga Modificadoras de la AR). Para el tratamiento de la VR, 9 pacientes utilizaron ciclofosfamida y 1 paciente azatioprina. El tiempo mediano de tratamiento con esteroides fue de 11 meses (RIC 6,5-17) y con ciclofosfamida de 6 meses (RIC 4-11,25) (Tabla 3). Ocho pacientes presentaron eventos adversos, las infecciones ocurrieron en 7 de ellos (87,5%) y fueron infecciones serias en el 57% de los casos. En tres pacientes la respuesta al tratamiento fue completa, en 4 fue parcial, un paciente fue no respondedor

Variables	m (RIC)
Edad diagnóstico VR (años)	51 (42,2-55,2)
Tiempo evolución AR al diagnóstico de VR (meses)	84 (69-180)
Tiempo inicio síntomas y diagnóstico (meses)	2,5 (1-9,75)

Manifestaciones clínicas	n (%)
Cutáneas	8 (80%)
Úlceras	5 (50)
Púrpura	2 (20)
Otras	2 (20)
Neurológicas	10 (100%)
Síntomas sensitivo-motores	3 (30)
Síntomas sensitivos	7 (70)
Síntomas motores	0 (0)
Sistémicas	10 (100%)
Fiebre	3 (30)
Pérdida de peso	7 (70)

AR: Artritis Reumatoidea, VR: Vasculitis Reumatoidea.

Tabla 2. Características clínicas de los pacientes con vasculitis reumatoidea.

Tratamiento para la VR	n (%)
Esteroides	10 (100)
Inmunosupresor	10 (100)
Ciclofosfamida	9 (90)
Azatioprina	1 (10)
	m (RIC)
Dosis de inicio esteroides (mg)	40 (20-45)
Dosis acumulada esteroides (mg)	8175 (3750-10.425)
Tiempo de tratamiento esteroides (meses)	11 (6,5-17)
Dosis acumulada ciclofosfamida (gr)	4 (2,75-8,25)
Tiempo de tratamiento ciclofosfamida (meses)	6 (4-11,25)

VR: Vasculitis Reumatoidea.

Tabla 3. Tratamiento recibido por los pacientes con vasculitis reumatoidea.

y dos pacientes fallecieron. Las causas de muerte fueron vasculitis coronaria en uno y fallo multiorgánico en el otro. Las recaídas de VR se observaron en el 50% de los casos. La mediana de tiempo desde el inicio del tratamiento a la recaída de VR fue de 6 meses (RIC 4-11). La actividad de la enfermedad en el grupo VR fue significativamente mayor respecto del grupo AR sin VR. También se observó mayor discapacidad funcional en los pacientes con vasculitis (Tabla 4). Al comparar la actividad de la artritis se observó que los pacientes con VR tenían un número significativamente mayor de articulaciones dolorosas (1 (0-8,5) vs. 6 (3- 8,5) $p = 0,04$) y peor score de HAQ (1,6 (0,2-2,4) vs. 2 (1-2,4) $p = 0,04$) durante el período de actividad de la VR respecto del momento previo al desarrollo de la misma. En los pacientes con VR, los niveles de reactantes de fase aguda fueron significativamente mayores que en los controles (Tabla 5). Los valores de E-selectina y VCAM-1 fueron superiores en los pacientes con VR alcanzando una significancia estadística

sólo para VCAM-1 (Figura 1). Al comparar los datos de laboratorio antes y después del tratamiento en los pacientes con VR se observó que los niveles de ERS, PCR, recuento de plaquetas y la fracción C₃ del complemento disminuyeron en forma significativa luego del mismo. Los niveles de VCAM-1 también disminuyeron en forma significativa luego de 6 meses de tratamiento, 765 µg/ml (592,5-975) vs. 555 µg/ml (455-685), $p = 0,01$. No se observaron diferencias significativas en los niveles de E-selectina (Tabla 6). No hubo correlación entre los niveles de moléculas de adhesión y los parámetros de actividad de la enfermedad.

Discusión

Las alteraciones vasculares que complican a la AR fueron descritas por primera vez en 1898. Los vasos sanguíneos de cualquier calibre pueden afectarse, aunque preferentemente las arterias de pequeño y mediano calibre, por con-

Variable	AR (n = 20)	VR (n = 10)	p
Articulaciones inflamadas m (RIC)	1 (0-3,75)	5,5 (1,5-8,5)	0,06
Articulaciones dolorosas m (RIC)	0 (0-1,25)	6 (3-8,5)	0,01
HAQ-A m (RIC)	0,13 (0-1,19)	2,06 (1-2,44)	0,003

AR: Artritis Reumatoidea, VR: Vasculitis Reumatoidea, HAQ-A: Health Assessment Questionnaire, versión Argentina, m (mediana), RIC (rango intercuartilo).

Tabla 4. Actividad de la enfermedad en pacientes con y sin vasculitis reumatoidea.

VARIABLES	AR (n = 20)	VR (n = 10)	p
Hematocrito (%) m (RIC)	38 (35-40,2)	36 (30-41,2)	NS
Hemoglobina (g%) m (RIC)	13,2 (12,4-14)	12,3 (10,6-14,2)	NS
ERS (mm/h) m (RIC)	15 (11-24,2)	69,5 (49,7-90,5)	0,0001
Leucocitos (/mm ³) m (RIC)	8,1 (5,4-9,7)	8,8 (6,2-12,3)	NS
VCAM-1 (µg/ml) m (RIC)	595 (486,2-687,5)	765 (592,5-975)	0,033
E-selectina (µg/ml) m (RIC)	40,3 (33,1-49,7)	49,2 (36,3-57,4)	NS

AR: Artritis Reumatoidea, VR: Vasculitis Reumatoidea.

Tabla 5. Datos de laboratorio en pacientes con y sin vasculitis reumatoidea.

siguiente cualquier tejido puede evidenciar fenómenos de vasculitis. Las úlceras cutáneas y el compromiso neurológico periférico son las manifestaciones más frecuentes de la VR, como describe Vollersten y col¹³. Muchos de nuestros pacientes presentan úlceras en miembros inferiores, las cuales coexisten con otros factores sistémicos asociados y en las cuales es difícil determinar si las mismas son debidas a la vasculitis o no. Según Scott y col. sólo las úlceras cutáneas, profundas y que no curan son representativas de vasculitis sistémica, pero las crónicas y superficiales requieren de síntomas y/o signos asociados tales como neuropatías o una biopsia positiva para poder ser consideradas como manifestación de VR^{3,21}. Si bien el número de pacientes que analizamos en nuestro estudio es escaso, nuestros hallazgos clínicos se correlacionan con lo descrito por estos autores. La VR requiere del estudio histopatológico para su confirmación diagnóstica^{12,19}; esto genera muchas veces

inconvenientes en la práctica clínica, ya que ciertos tejidos como piel y músculo, aunque son de fácil acceso a la biopsia, en ocasiones no están involucrados. A lo largo de los años, se ha postulado la realización de biopsia en otros tejidos como glándulas salivales menores de labio, recto y nervio sural. Esta última es considerada hoy en día el método de elección cuando existen manifestaciones neurológicas. Sus ventajas son el fácil acceso, y que el sural es un nervio sensitivo puro y muy comúnmente involucrado²². A pesar de esto, la utilidad clínica de la biopsia del nervio sural ha sido cuestionada por potenciales desventajas como el retardo en la cicatrización de la herida quirúrgica debido a la vasculitis subyacente o al uso de corticoterapia prolongada y la mayor susceptibilidad a la infección en estos enfermos. Algunos pacientes presentan también, luego de la biopsia, un área de hipoestesia en la cara lateral del pie²³. La fisiopatogenia de la injuria vascular es compleja,

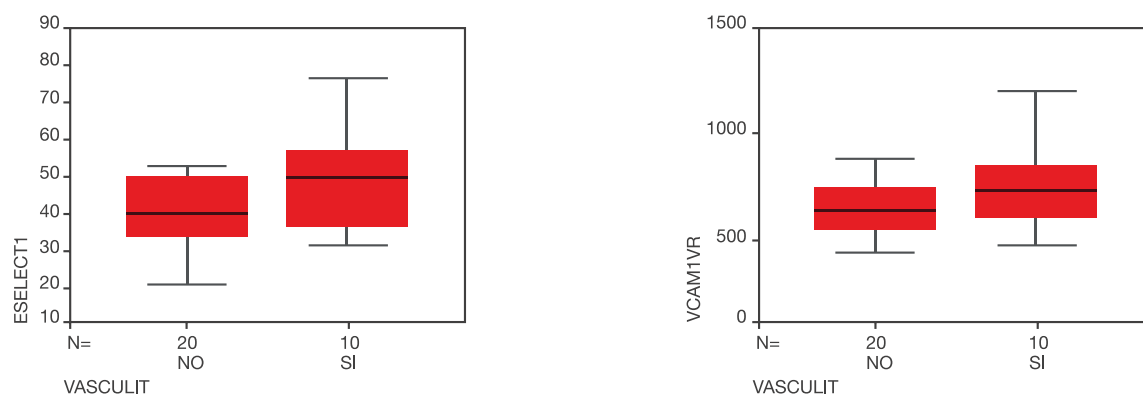


Figura 1. Niveles de moléculas de adhesión en pacientes con y sin vasculitis reumatoidea.

Variables	VR Pretratamiento	VR Postratamiento	P
	<i>m</i> (RIC)	<i>m</i> (RIC)	
Hematocrito (%)	36 (30-41,2)	39 (32,2-41,5)	NS
Hemoglobina (g%)	12,3 (10,6-14,2)	13,7 (11,2-14,5)	NS
ERS (mm/h)	69,5 (49,7-90,5)	46 (33,2-70,7)	0,042
PCR (mg /l)	3,8 (2,2-5,2)	0,88 (0,42-1,86)	0,028
Plaquetas (/mm ³)	303 (263-382,7)	274 (250-372)	0,012
C ₃ (mg%)	126 (80-175)	112 (80,25-152,3)	0,02
C ₄ (mg%)	20,5 (13,1-35,8)	20,85 (11,5-37,5)	NS
VCAM-1 (µg/ml)	765 (592,5-975)	555 (455-685)	0,01
E-selectina (µg/ml)	49,25 (36,3-57,47)	54,4 (45,4-59,37)	NS

AR: Artritis Reumatoidea, VR: Vasculitis Reumatoidea.

Tabla 6. Datos de laboratorio previos y luego del tratamiento en pacientes con vasculitis reumatoidea.

pero se supone que en el contexto de la AR, un desbalance de citoquinas, principalmente IL-1, IL-6 y TNF- α y la formación de complejos inmunes podrían estimular la activación de las células endoteliales. Algunos estudios más recientes han demostrado que los pacientes con VR presentan niveles circulantes de algunas moléculas de adhesión significativamente mayores que los pacientes con AR sin vasculitis⁶⁻¹¹. Estas moléculas aumentarían su expresión en la superficie de las células endoteliales como consecuencia de la activación de las mismas y favorecerían la migración transendotelial leucocitaria, principalmente de linfocitos T CD4 y CD8, así como de macrófagos. El acúmulo y la activación de estas células a nivel del endotelio y tejidos circundantes lograrían expandir la respuesta inmune produciendo mayor expresión de las moléculas de adhesión, aumento de los niveles de citoquinas, activación del complemento y la perpetuación del proceso con el consecuente daño orgánico. La participación de las moléculas de adhesión resultaría clave en este proceso fisiopatogénico y dado el nivel de activación de las mismas en la vasculitis reumatoidea, pueden ser halladas en la circulación general luego de ser clivadas de la superficie celular⁶. Algunos estudios han observado una predisposición genética en pacientes con AR que desarrollan vasculitis, asociada al HLA-DRB1 0401, principalmente en homocigotas²⁴. Las moléculas de adhesión intercelular circulante más estudiadas fueron las ICAM1 e ICAM3, la molécula de adhesión vascular celular soluble ζ VCAM-1 y la molécula de adhesión de leucocito endotelial ζ E-selectina⁷⁻¹¹.

Los niveles de VCAM-1 están elevados en pacientes con VR versus pacientes con AR sin VR y estos disminuyen luego del tratamiento. La medición de VCAM-1 podría ser útil como marcador de inflamación vascular en pacientes con VR y para monitoreo del tratamiento.

Teniendo en cuenta que existen controversias con respecto a los criterios utilizados para el diagnóstico de vasculitis reumatoidea y que la confirmación diagnóstica requiere de procedimientos invasivos, la determinación de las moléculas de adhesión solubles podría ser una herramienta alternativa en el proceso diagnóstico. Sin embargo, dado en pequeño número de pacientes en nuestro estudio, para confirmar estos datos requeriríamos de estudios controlados con mayor número de pacientes.

Bibliografía

1. Goronzy JJ and Weyand CM: Vasculitis in rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 1994;6:290-4.
2. Maldonado Cocco JA, Citera G, Paira SO: Reumatología. Americana de Publicaciones. 2000; pag, 182-4.
3. Scott DGI, Bacon PA, Tribe CR: Sistemic rheumatoid vasculitis: A clinical and laboratory study of 50 cases. *Medicine* 1981;60:288-96.
4. Wagner D: Adhesion molecules – First of two parts. *N Engl J Med* 1996;334: 1526-9.
5. Wagner D: Adhesion molecules – Blood vessels and blood cells – Second of two parts. *N Engl J Med* 1996;335:43-5.
6. Voskuyl AE, Martin S, Melchers I, Zwinderman AH, Weichselbraun I and Breedveld FC: Levels of circulating intercellular adhesion molecules-1 and -3 but not circulating endothe-

- lial leucocyte adhesion molecule are increased in patients with rheumatoid vasculitis. *Br J Rheumatol* 1995;34:311-5.
7. El-Miedany YM, Ashour S, Moustafa H and Ahmed I: Altered levels of soluble adhesion molecules in patients with rheumatoid arthritis complicated by peripheral neuropathy. *J Rheumatol* 2002;29:57-61.
 8. Flipo RM, Cardon T, Copin MC, Vandecandelaere M, Duquesnoy B and Janin A: ICAM-1, E-selectin and TNF alpha expression in labial salivary glands of patients with rheumatoid vasculitis. *Ann Rheum Dis* 1997;56:41-4.
 9. Abdelrazig MS, Nicola BN, Dawes PT, Matthey DL: Soluble Adhesion Molecules and Anti-Endothelial Cell Antibodies in Patients with Rheumatoid Arthritis Complicated by Peripheral Neuropathy. *J Rheumatol* 1999;26:551-5.
 10. Woolf AD, Wakerley G, Wallington TB, Scott DG, Dieppe PA: Factor VIII related antigen in assessment of vasculitis. *Ann Rheum Dis* 1987;46:441-7.
 11. Blann AD: Von Willebrand factor as a marker of injury to the endothelium in inflammatory vascular disease. *J Rheumatol* 1993; 20:1469-71.
 12. Panush RS, Katz P, Longley S, Carter R, Love J and Stanley H: Rheumatoid vasculitis: Diagnostic and therapeutic decisions. *Clin Rheumatol* 1983;2:321-30.
 13. Vollertsen RS, Conn DL, Ballard DJ, Ilstrup DM, Kazmar RE and Silverfield JC: Rheumatoid vasculitis: Survival and associated risk factors. *Medicine* 1986; 65:365-75.
 14. Voskuyl AE, Zwinderman AH, Westedt ML, Vandenbroucke JP, Breedveld FC, Hazes JMW: Factors associated with the development of vasculitis in rheumatoid arthritis: Results of a case-control study. *Ann Rheum Dis* 1996;55:190-2.
 15. Puéchal X and Menkés CJ: Prognosis in rheumatoid vasculitis: Comment on the article by Voskuyl et al (letter). *Arthritis Rheum* 1996;39:1937.
 16. Schneider HA, Yonker RA, Katz P, Longley S and Panush S: Rheumatoid vasculitis: Experience with 13 patients and review of the literature. *Semin Arthritis Rheum* 1985;14:280-6.
 17. Scott DGI, Bacon PA: Rheumatoid vasculitis. *Clin Rheumatol* 1983;2:311-4.
 18. Puéchal X, Said G, Hilliquin P, Coste J, Job-Deslandre C, Lacroix C and Menkés CJ: Peripheral neuropathy with necrotizing vasculitis in Rheumatoid Arthritis: A clinicopathologic and prognostic study of thirty-two patients. *Arthritis Rheum* 1995;38 1618-29.
 19. Voskuyl AE, Zwinderman AH, Westedt ML, Vandenbroucke JP, Breedveld FC and Hazes JMW: The mortality of rheumatoid vasculitis compared with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1996;39:266-71.
 20. Asbury A, Jonson P: *Technics of sural nerve biopsy. Pathology of peripheral nerve. Vol 9. Chapter 21: 268-71. Histopathology technic. Pathology of peripheral nerve. Vol 9. Chapter 22: 272-278. Edition 1978.*
 21. Scott DGI, Bacon PA, Tribe C R: The clinical spectrum and prognosis of systemic rheumatoid vasculitis. *Ann Rheum Dis* 1980;39:596-7.
 22. Wees SJ, Il Nam Sunwoo, Shin Joong: Sural Nerve Biopsy in Systemic Necrotizing Vasculitis. *Am J Med* 1981;71:525-32.
 23. Conn DL, Mc Duffie FC, Dyck PJ: Immunopathologic Study of Sural Nerves in Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheum* 1972;15 N^o:135-43.
 24. Weyand CM, Hickok KC, Conn D L, Goronzy JJ: The influence of HLA-DRB1 genes on disease severity in RA. *Ann Intern Med* 1992;117:801-6.