

*Citoquinas, moléculas de adhesión, endotelinas e índice de anormalidad capilar en fenómeno de Raynaud**

Antonio Iglesias, Cilia Rojas, Alvaro Sánchez, Federico Rondón, Mario Peña, Elizabeth López • Santafé de Bogotá, Colombia

Objetivo: determinar los niveles séricos y plasmáticos de marcadores de activación endotelial en pacientes con fenómeno de Raynaud primario y secundario, así como en un grupo control.

Métodos: estudiamos 69 personas (57 pacientes y 12 controles sanos). Los pacientes se clasificaron en cinco grupos. Se midieron por ELISA los niveles en plasma y suero de IL-1, IL-2, TNF α , INF γ , Selectina E, Selectina P y Endotelina 1.

Resultados: de los 57 pacientes, 53 eran mujeres y cuatro hombres; en el grupo control había ocho mujeres y cuatro hombres. La edad promedio de los pacientes fue $40,5 \pm 16,5$ años. Quince pacientes tenían diagnóstico de LES, 12 de esclerodermia difusa, 15 de CREST y 15 de fenómeno de Raynaud primario. La IL-1 y la IL-2 se encontraron elevadas de manera significativa en esclerodermia y CREST ($p < 0.05$). El TNF α , el ELAM-1 y la Selectina P se encontraron elevadas en esclerodermia, CREST y LES ($p < 0.05$). La Endotelina 1 se encontró elevada en esclerodermia, CREST y fenómeno de Raynaud primario ($p < 0.05$). Los hallazgos capilaroscópicos fueron anormales en todos los grupos de pacientes, especialmente en los de esclerodermia y CREST.

Conclusión: algunos marcadores de activación endotelial permiten diferenciar el fenómeno de Raynaud primario del secundario. La Endotelina 1 puede estar elevada tanto en el fenómeno de Raynaud primario como en el secundario, por tanto sirve como indicador de activación endotelial, pero no permite diferenciar entre ellos. La capilaroscopia ungueal puede ser un indicador precoz de una enfermedad autoinmune (*Acta Med Colomb* 1999;24:236-241).

Palabras clave: fenómeno de Raynaud, marcadores de activación endotelial, capilaroscopia.

El fenómeno de Raynaud es un trastorno vascular caracterizado por espasmos reversibles de las arterias. Descrito por Maurice Raynaud en 1862, éste lo definió como "un síncope local" debido a una exagerada respuesta al frío (1).

Sintomáticamente pueden resultar cambios de color que incluyen palidez, cianosis y rubor en respuesta al frío o al estrés, principalmente en manos y pies. La secuencia típica consiste en palidez producida por la constricción arterial, luego cianosis debida a desaturación de la hemoglobina y por último una hiperemia venoactiva.

Estudios epidemiológicos han demostrado que se presenta con más frecuencia en mujeres en edad reproductiva. El fenómeno de Raynaud puede existir como entidad aislada (primario), sin ninguna enfermedad de base, o ser secundario a enfermedades del tejido conectivo como la esclero-

sis sistémica, el lupus eritematoso sistémico (LES), la enfermedad mixta del tejido conectivo (EMTC), las paraproteinemias o la enfermedad vascular arteriosclerótica periférica (2). Los criterios para diferenciar el fenómeno de Raynaud primario del secundario han sido establecidos desde 1932 (3, 4).

Dr. Antonio Iglesias G.: Profesor Asociado, Medicina Interna y Reumatología; Dra. Cilia Rojas Sanabria: Profesora Adscrita, Reumatología; Dr. Alvaro Sánchez: Profesor Asociado, Medicina Interna y Reumatología; Dr. Federico Rondón: Profesor Asistente, Medicina Interna y Reumatología; Dr. Mario Peña C.: Profesor Titular, Medicina Interna y Reumatología; Lies. Elizabeth López y Olga Medina: Bacteriólogas; Dr. José Félix Restrepo: Profesor Asistente, Medicina Interna y Reumatología. Universidad Nacional de Colombia. Santafé de Bogotá.

* Este estudio se desarrolló bajo el auspicio del Proyecto Colciencias 2104-10005 de 1992 Colciencias, Hospital San Juan de Dios de Santafé de Bogotá, Instituto Nacional de Salud y el Cindec de la Universidad Nacional de Colombia.

La naturaleza vascular del proceso se demuestra no sólo por los cambios de color sino también por alteraciones en la microcirculación que se manifiestan por cambios morfológicos y reológicos fácilmente detectables al practicar la capilaroscopia.

No se conoce exactamente el mecanismo o los mediadores del daño microvascular, sin embargo se ha demostrado que existen alteraciones metabólicas y estructurales del endotelio en las que factores solubles secretados por las células del sistema inmune (citoquinas) pueden desempeñar un papel importante en el daño endotelial, ya que alteran las actividades de los fibroblastos como el crecimiento, la producción de colagenasa y prostaglandinas y la expresión de moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH) (5); modulan además propiedades de las células endoteliales como la proliferación, la expresión de moléculas del CMH, la adhesión a linfocitos T o neutrófilos y la unión de las células asesinas (NK) a las células endoteliales. Como consecuencia de la activación de las células endoteliales, aparecen las moléculas de adhesión (ELAM-1, Selectina P) en la superficie celular mediante las interacciones con otras células y controlando la respuesta inflamatoria (6). Otra molécula implicada en los cambios vasculares es la Endotelina 1 (ET-1), un potente vasoconstrictor producido por las células endoteliales; aunque su papel en el desarrollo de la lesión vascular y fibrótica no es bien conocido, puede causar contracción del músculo liso reduciendo el flujo sanguíneo (7). Los trastornos en la microcirculación realizan un papel importante en la patogenia de las enfermedades del tejido conectivo.

Los objetivos del presente trabajo fueron: 1) Analizar el comportamiento del fenómeno de Raynaud primario y secundario y buscar un marcador biológico capaz de detectar el viraje del fenómeno de Raynaud primario al secundario a alguna enfermedad del tejido conectivo; 2) Determinar los niveles séricos de Interleuquina-1 alfa (IL-1 α), Interleuquina-2 (IL-2), Factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), Interferon gamma (IFN- γ), Selectina E (ELAM-1), Selectina P, Endotelina 1 (ET-1) y el grado de anormalidad capilar en pacientes con fenómeno de Raynaud primario y fenómeno de Raynaud secundario a esclerosis sistémica, síndrome de CREST y LES (8).

Material y métodos

Población

Se seleccionaron 57 pacientes consecutivos con fenómeno de Raynaud que asistían a la consulta externa del Servicio de Reumatología del Hospital San Juan de Dios. Adicionalmente se seleccionaron 12 personas sanas comparables en edad y sexo como controles. Todos se clasificaron en cinco grupos de estudio así:

- I. 15 pacientes con fenómeno de Raynaud secundario a LES.
- II. 12 pacientes con fenómeno de Raynaud secundario a esclerosis sistémica.

III. 15 pacientes con fenómeno de Raynaud secundario a CREST.

IV. 15 pacientes con fenómeno de Raynaud primario.

V. 12 personas clínicamente sanas (controles).

A todas las personas seleccionadas se les realizó una historia clínica completa y les fueron practicadas las siguientes pruebas: capilaroscopia, anticuerpos antinucleares (Hep-2) tanto cualitativos como cuantitativos, niveles séricos de IL-1 α , IL-2, TNF" , IFN γ , ELAM-1 y selectina P, niveles plasmáticos de ET-1

Para la evaluación de la capilaroscopia se tuvieron en cuenta los siguientes parámetros: número de capilares; zonas avasculares, tortuosidades, dilataciones, puntos hemorrágicos, polaridad, presencia del pñejo venoso subpapilar, exudados visibles, aspectos reológicos (9).

Los hallazgos capilaroscópicos se evaluaron de acuerdo con una clasificación establecida por nosotros, ya que no existía un método cuantitativo para analizar las alteraciones observadas con este procedimiento (Tabla 1).

Criterios de inclusión

La selección de los pacientes se hizo utilizando los criterios del Colegio Americano de Reumatología para LES (10), esclerosis sistémica y CREST (11); para el fenómeno de Raynaud se tuvieron en cuenta los siguientes criterios:

Fenómeno de Raynaud primario (12)

Fenómeno de Raynaud establecido y ausencia de enfermedad del tejido conectivo durante al menos dos años de seguimiento.

- Crisis esporádica de palidez y cianosis.
- Ausencia de enfermedad vascular periférica.
- Ausencia de úlceras o gangrena digital.
- Anticuerpos antinucleares negativos.
- Sedimentación globular normal.
- Lecho capilar normal.

Fenómeno de Raynaud secundario

Consideramos que un Raynaud es secundario cuando se presentan tres o más de los siguientes hallazgos:

- É Asociado a enfermedades del tejido conectivo.
- É Evidencias funcionales de un tono simpático periférico disminuido.
- É Prueba de anticuerpos antinucleares positiva.
- É Capilaroscopia anormal.

Tabla 1. Parámetros para evaluar la capilaroscopia.

	Normal	Cambios moderados	Cambios severos
No. de capilares	5- 7 x mm	4 – 5 x mm	< 4 x mm
Tortuosidades	Ocasionales	Frecuentes	Muy frecuentes
Zonas avasculares	No	No	Sí
Dilataciones	No	No	Sí
Hemorragias	No	Ocasionales	Frecuentes
Polaridad	Conservada	Alterada	Perdida

Se excluyeron pacientes con LES, esclerosis sistémica y CREST sin fenómeno de Raynaud. El sexo y la edad no fueron motivo de exclusión.

Para la determinación de las citoquinas y las moléculas de adhesión se utilizaron técnicas de inmunoensayo enzimático (ELISA) con anticuerpos murinos monoclonales específicos. Para medir los niveles de ET-1 se hizo la extracción del péptido después de un procedimiento de cinco horas, lo cual nos permitió validar el procedimiento en nuestro laboratorio. Posteriormente se sometió a una técnica de ELISA, utilizando dos anticuerpos diferentes contra epitopes de la molécula (RD & SYSTEMS).

Variables y unidades de medida

Para efectos del estudio se tuvieron en cuenta las siguientes variables:

Variables independientes: fenómeno de Raynaud primario y secundario a LES, esclerosis sistémica y síndrome de CREST.

Variables dependientes: In-1 α , IL-2, TNF (pg/ml), ET-1 (pg/ml), ELAM-1 (ng/ml) y Selectina P (ng/ml).

Variables nominales: sexo en forma dicotómica: uno para mujeres y cero para hombres.

Anticuerpos antinucleares: positivos (cuantificados) o negativos.

Variables de razón: edad, cuantificada en años cumplidos en el momento de realización del estudio.

Tiempo de evolución: se tomó en meses y años.

Análisis estadístico

Se calcularon las medias (x) y los intervalos de confianza (IC) del 95% de las variables medidas en escalas de razón. Las diferencias entre los grupos se compararon utilizando los IC de las medias, se asumió que aquellos grupos cuyos IC no se superponían para una determinada variable, tenían diferencias estadísticamente significativas, con una $p < 0.05$.

Resultados

Las variables sociodemográficas de cada uno de los grupos se detallan en la Tabla 2.

Los niveles séricos de citoquinas, moléculas de adhesión y endotelinas de los grupos de estudio, así como los valores de referencia se encuentran resumidos en la Tabla 3.

Tabla 2. Variables sociodemográficas.

GRUPOS	I LES	II ES	III Crest	IV FR primario	V Control
N	15	12	15	15	12
Edad (x)	40.5	45.7	51.2	42.1	44.0
Sexo (F:M)	14:1	12:0	15:0	12:3	8:4
Tiempo de evolución de la enfermedad en años (x)	4.2	3.8	9.1	4.4	—
X=media					

Tabla 3. Concentración sérica de IL-1 α , IL-2, TNF α , IFN γ , ELAM-1, Selectina P y ET-1.

GRUPOS	I LES	II ES	III CREST	IV FR primario	V control
IL-1 α 1.0-3.9 pg/ml**	2.47* (1.87-3.07)***	5.33 (4.68-6.0)	4.64 (4.0-5.2)	2.61 (2.24-2.9)	2.33 (1.5-3.1)
IL-2 8.0-29.0 pg/ml	19.1 (16.0-22.2)	41.0 (33.6-48.4)	36.7 (32.6-40.8)	19.5 (17.5-21.4)	16.8 (11.8-21.8)
TNF α 4.0-15.4 pg/ml	16.8 (13.5-20.0)	18.9 (14.4-23.4)	19.8 (14.7-24.8)	9.4 (8.9-10.0)	8.9 (6.1-11.8)
IFN γ 6.2-15.6 pg/ml	11.3 (10.75-11.85)	10.28 (9.2-11.3)	10.2 (9.4-10.9)	10.56 (9.9-11.1)	10.48 (8.4-11.5)
ELAM-1 29-60.5 ng/ml	71.9 (68.6-75.1)	64.3 (61.6-66.2)	63.4 (62.4-64.4)	48.73 (44.1-53.3)	40.5 (33.1-48.7)
Selectina-P 50-105 ng/ml	136.7 (131.2-142.2)	109.9 (108-111.8)	108.3 (106.6-109.6)	86.6 (80.7-92.4)	73.25 (59.6-86.8)
ET-1 1.0-5.0 pg/ml	3.88 (1.9-5.8)	12.0 (8.3-15.6)	12.65 (9.6-15.6)	8.26 (6.6-9.8)	2.84 (2.2-3.4)
*Media (x) de los niveles séricos de las moléculas estudiadas **Valores séricos normales ***Intervalos de confianza (IC) de dichas moléculas					

Los niveles séricos de las citoquinas y moléculas de adhesión fueron independientes de la edad, el sexo y el tiempo de evolución de la enfermedad.

En el grupo I (LES) se encontraron niveles significativamente elevados de TNF α , ELAM-1 y Selectina P ($p < 0.05$).

En los grupos II-III (esclerosis sistémica y CREST) se encontraron niveles séricos significativamente elevados de IL-1 α , IL-2, TNF α , ELAM-1, Selectina P y Endotelina 1 ($p < 0.05$).

En el grupo IV (fenómeno de Raynaud primario) únicamente se hallaron niveles significativamente elevados de Endotelina 1 ($p < 0.05$).

En el grupo V (controles) los niveles séricos de todas las moléculas estaban en el rango de normalidad.

Los anticuerpos antinucleares (Hep-2) en los grupos I, II y III fueron positivos, en los de los grupos IV y V fueron negativos.

Los hallazgos al realizar la capilaroscopia se clasificaron de acuerdo con los parámetros antes mencionados (Tabla 4).

Tabla 4. Hallazgos capilaroscópicos.

Grupo	Normal	Cambios moderados	Cambios severos
I	33%	60%	7%
II	—	34%	66%
III	—	27%	73%
IV	60%	40%	—
V	100%	—	—

Discusión

Uno de los problemas que debe enfrentar el clínico ante un paciente con fenómeno de Raynaud es definir cuándo es primario o secundario y cuántos de estos pacientes con fenómeno de Raynaud primario van a desarrollar una enfermedad definida con el paso del tiempo. Por ello queríamos buscar un marcador biológico que nos pudiese orientar en el diagnóstico diferencial.

Al iniciar nuestro estudio nos llamaron la atención los criterios de Leroy y Medsger (11) para el fenómeno de Raynaud primario, especialmente en lo relacionado con la ausencia de anticuerpos antinucleares, el lecho capilar normal y la falta de manifestaciones que sugieran una enfermedad reumática al menos durante dos años de seguimiento. Existe sin embargo controversia: Fitzgerald y cols (2) estudiaron 74 pacientes con fenómeno de Raynaud, que de acuerdo con la clasificación de Leroy y Medsger pudieron catalogarse como Raynaud primario; después de un seguimiento promedio de 2,7 años (rango 0.5-5.7), 11 de 58 pacientes que completaron el estudio presentaron una enfermedad del tejido conectivo (tres casos de esclerosis sistémica y ocho de CREST).

Con estos hallazgos y otros estudios relacionados (13-15) no es posible considerar el período de dos años para confirmar o descartar la presencia de una enfermedad asociada al fenómeno de Raynaud.

Las citoquinas parecen estar implicadas en el daño vascular presente en pacientes con esclerosis sistémica y LES; ejercen una variedad de efectos sobre las células endoteliales porque inducen la expresión de moléculas de adhesión, promoviendo la quimiotaxis y activando los polimorfonucleares (16, 17).

El incremento en los niveles de IL-1 α , IL-2 y TNF α encontrado en los pacientes con esclerosis sistémica y CREST sugiere una persistente activación que puede llevar a la pérdida de la integridad endotelial. Se ha demostrado que el TNF α causa alteraciones morfológicas en el endotelio, caracterizadas por pérdida de la fibronectina y reacomodación de los filamentos de actina. La IL-2 también se ha relacionado con el daño vascular, induciendo cambios en la morfología de las células endoteliales al aumentar sus uniones intercelulares y la adhesión de células asesinas naturales (NK) a la célula endotelial.

Los niveles normales de IL-1 α e IL-2 encontrados en los pacientes con LES (Grupo I) sugieren la posibilidad de que la terapia con glucocorticoides suprima la producción de citoquinas (todos los pacientes recibían dosis entre 15-30 mg/día). Esto podría explicar la menor incidencia de fenómeno de Raynaud en los pacientes con LES que reciben esteroides.

El leve aumento de los niveles de TNF α en los pacientes del grupo I confirma que es una de las moléculas efectoras en los procesos inflamatorios.

Los niveles séricos normales de IFN γ en los grupos de estudio se podrían explicar por su rápida degradación o la

presencia de inhibidores séricos que influyan en su determinación.

Los hallazgos capilaroscópicos anormales en los grupos II y III se correlacionaron con el incremento de IL-1 α , IL-2, TNF α , ELAM-1, Selectina P y ET-1, correlacionando la asociación de estas moléculas con el daño vascular.

Las anomalías microvasculares observadas al realizar la capilaroscopia en los cuatro grupos de pacientes confirman la importancia de este método no invasivo como ayuda diagnóstica en pacientes con fenómeno de Raynaud, porque detecta anomalías precoces que pudieran ser la primera expresión de alguna enfermedad autoinmune, especialmente la esclerosis sistémica o el síndrome de CREST, entidades en las que se observaron las mayores anomalías capilares.

Hirsch y Kundi (18) estudiaron 112 pacientes con fenómeno de Raynaud (73 primarios y 39 secundarios) y los observaron durante 46 meses. Durante el seguimiento encontraron que 21 pacientes evolucionaron a un fenómeno de Raynaud secundario y definieron siete variables para sospechar este viraje: 1) Inspección de manos y pies; 2) Anticuerpos antinucleares; 3) Radiografía de manos y tórax; 4) Prueba de Allen; 5) Utilizar mecanismos para inducir el fenómeno de Raynaud; 6) Pruebas de función renal y 7) Recuento de glóbulos rojos y blancos. La combinación de estas variables puede ser útil para diferenciar un fenómeno de Raynaud secundario y aclarar si este Raynaud está relacionado con una enfermedad aterosclerótica, tromboangitis obliterante o una enfermedad del tejido conectivo. Estos mismos autores consideran que el TNF α , los complejos inmunes y los peróxidos de los lípidos pueden ser responsables del daño endotelial y de la vasculatura en pacientes con alguna enfermedad del tejido conectivo. En 1986 Nawroth (19) había demostrado que la IL-1 ocasionaba un daño del endotelio llevándolo a un estado protrombótico. En 1992 Barbara White Needleman y cols (20) estudiaron varios factores solubles en el suero de pacientes con esclerodermia y encontraron aumentos en los niveles séricos de IL-2, IL-4, IL-6 y concluyen que estas citoquinas contribuyen al daño de la microvasculatura en la esclerodermia.

Se ha demostrado que el endotelio vascular participa en la coagulación, la fibrinólisis, el tono arterial y el crecimiento vascular; además, para mantener el tono vascular es necesaria la producción de Endotelina I y su interacción con el receptor tipo A. Los estímulos para incrementar su producción son la hipoxia, la isquemia y la alteración del endotelio por cualquier etiología; es muy importante en el fenómeno de Raynaud la exposición al frío. Estos estímulos inducen la liberación de ET-1, péptido con una mayor función de tipo paracrino que endocrino. De esta manera el incremento de la ET-1 a través del receptor ET-A (receptor A de la Endotelina 1) y por medio de las proteínas G, estimula la hidrólisis de la fosfolipasa C, llevando a la producción de diacilglicerol, a la actividad de la proteína quinasa C y a la producción del

inositol 1,4, 5 trifosfato y por estos dos mecanismos induce vasoconstricción y proliferación celular, es decir, el efecto mitogénico de la ET-1 (21-23).

Leppert y col (24) demostraron que los pacientes con fenómeno de Raynaud, comparados con un grupo control, al ser sometidos al frío, producen menos guanosín monofosfato cíclico (cGMP) y presentan un incremento de la presión arterial diastólica, con lo cual plantean la posibilidad de que exista un defecto en la vía de la L-Arginina-óxido nítrico- cGMP a nivel local para explicar el fenómeno de Raynaud.

Se ha demostrado que el óxido nítrico (ON) y la prostaciclina inhiben la producción de ET-1 a través de la generación de cGMP; así mismo, la hormona natriurética inhibe la ET-1. El frío disminuye los niveles de cGMP en el fenómeno de Raynaud, lo que altera la vía L-Arginina - ON - cGMP y posiblemente el efecto del inhibidor péptido natriurético, incrementando de esta manera los niveles de ET-1 en la microvasculatura, ocasionando el vasoespasmo. Este incremento lo encontramos tanto en el fenómeno de Raynaud primario como en el secundario a CREST y esclerosis sistémica progresiva, pero no en el lupus, demostrándose la posibilidad de explicar diferentes mecanismos para el fenómeno de Raynaud (4, 20, 21, 22).

La producción de citoquinas por el mecanismo de la presentación antigénica, que involucra la activación de la fosfolipasa C, se observa en el fenómeno de Raynaud secundario a lupus, CREST y esclerosis sistémica progresiva (incremento en los niveles de IL-1, IL-2, TNF α), pero no en los pacientes con fenómeno de Raynaud primario, lo que sugiere que el incremento de los niveles de estas citoquinas indica el viraje del fenómeno de Raynaud primario al secundario. Estos hallazgos sugieren que en un huésped genéticamente susceptible, el antígeno que induce estos cambios requiere el ambiente propicio para desencadenarlos y el inicio podría ser el defecto de la vía L-arginina -ON -cGMP en la inducción de la producción de ET-1 y posteriormente en la activación de la presentación antigénica.

Otro fenómeno que participa en la génesis del fenómeno de Raynaud es el tráfico de las moléculas de adhesión celular. Al lesionarse el endotelio de la microvasculatura y producirse un aumento de la IL-1 y del TNF α , se incrementa la expresión de las moléculas de clase I y II, activándose los mecanismos inflamatorios de proliferación celular y el tráfico celular que ocurre cuando se expresan los fenotipos clínicos de estas enfermedades del tejido conectivo (25-27). Creemos que el fenómeno de Raynaud es un proceso continuo que es necesario estudiar a través del tiempo, en el cual participan múltiples factores tanto genéticos, bioquímicos, inmunológicos, moleculares, radiológicos, físicos y químicos. En el caso del fenómeno de Raynaud secundario, la expresión dependerá del agente causal; en cambio en el fenómeno de Raynaud primario la causa es desconocida; sin embargo, podría ser la primera fase del

inicio de otra enfermedad. En conclusión, pensamos que todo paciente con fenómeno de Raynaud debe ser estudiado exhaustivamente, especialmente con la determinación de anticuerpos antinucleares, citoquinas, moléculas de adhesión, ET-1 y capilaroscopia, además de un seguimiento a largo plazo. La presencia de una capilaroscopia normal o con alteraciones mínimas, anticuerpos antinucleares negativos, elevación de los niveles de ET-1 un incremento de citoquinas o de moléculas de adhesión intercelular, son buenos indicadores del fenómeno de Raynaud primario. Con los hallazgos del presente trabajo, ampliamos el concepto de fenómeno de Raynaud y sugerimos que puede hacerse una diferenciación entre fenómeno de Raynaud primario y secundario con base en lo expuesto, sin tener muy en cuenta el tiempo de evolución del mismo.

Summary

Objective: to determine the serum and plasma levels of endothelial in patients with primary, secondary Raynaud's phenomenon (RP) and normal controls.

Methods: fifty-seven patients followed in rheumatology clinic and 12 healthy controls agreed to participate in this study. Each patient was assigned to a group according to diagnosis. Levels of IL-1 α , TNF α , INF γ , E-selectin, P-selectin and endothelin-1 (ET-1) were measured in serum and/or plasma by ELISA.

Results: fiftythree female, four male patients and 12 healthy controls (eight female, four male) were evaluated. Mean age 40,5 \pm 6,5. Diagnosis were distributed as follows: 15 patients had diagnosis of SLE, 12 of scleroderma, 15 of CREST and 15 of primary RP. IL-1 α , IL-2 were elevated in scleroderma and CREST (p<0.05), TNF α , ELAM-1, and P-selectin were elevated in scleroderma, CREST, and SLE (p <0.05). ET-1 was elevated in scleroderma, CREST and primary RP (p <0.05). The capillaroscopy finding were abnormal in all groups, but more important in scleroderma and CREST groups.

Conclusion: markers of endothelial cell activation allow to differentiate between primary and secondary RP. ET-1 is elevated in both primary RP and secondary RP. The capillaroscopy result may be an early indicator of an autoimmune disease

Key words: Raynaud's phenomenon, endothelial cell activation markers, capillaroscopy.

Referencias

1. Down, Goldsmith, et al. Raynaud's phenomenon. *Lancet* 1995;346:283-290.
2. Fitzgerald O, Hess EV, O Connor Gt, Spencer Green G. Prospective study of the evolution of Raynaud's phenomenon. *Am J Med* 1988;84:718-726.
3. Priolel P, MD M, et al. How to classify Raynaud's phenomenon. *Am J Med* 1987;83:494-498.
4. Lepert J, Ring Quist A, Ahlner J, Myrdal U, Sorensen S, Ring Quist I. Cold exposure increase cyclic guanosine monophosphate in healthy women but not in women with raynaud's phenomenon. *Int Med* 1995;2237:493-498.
5. Mark P, Kirkham, et al. Circulating interleukin 1 and soluble interleukin two receptor: Evaluation as markers of diseases activities in systemic sclerosis. *J Rheumatol* 1995;22:654-658.

6. **White B.** Increased expression of intercellular adhesion molecule 1 on the fibroblast of scleroderma patients. *Arthritis Rheum* 1990;**33**:1847-1851.
7. **Ehreich H, Adreson R, et al.** Endothelins peptides with potent vasoactive properties, are produced by human macrophages. *J Exper Med* 1990;**172**:1741-1748.
8. **Acosta A, Sánchez A.** Capilaroscopia in vivo en pacientes con lupus eritematoso sistémico. *Med Cut ILA* 1992;**20**:227-231.
9. **Grassi W, Core, et al.** Naifold capillary permeability in psoriatic arthritis. *J Rheumatol* 1992;**1**:226-230.
10. **Tan EM, Cohen AS, Fries JF, et al.** The 1982 revised criteria for classification of systemic lupus erythematosus (SLE). *Arthritis Rheum* 1982;**25**:1271-1277.
11. **Masi AT, Rodnan GP, Medsger TA Jr, et al.** Preliminary criteria for the classification of systemic sclerosis (Scleroderma). *Arthritis Rheum* 1980;**581**-590.
12. **Leroy EC, Medsger TA.** Raynaud's phenomenon: A proposal for classification. *Clin Exp Rheumatol* 1992;**10**:485-488.
13. **Priollet P, Vayssairat M, Housset E.** How to classify Raynaud's phenomemon. Long term follow up study of 73 casers. *Am J Med* 1987;**494**-498.
14. **Kallenberg C, Wouda A, Han WT.** The systemic involvement and immunologic finding in patients presenting with Raynaud's phenomenon. *Am J Med* 1980;**69**:675-680.
15. **Harper Fe, Marieg HR, Turner Re, Lidman Rw, Leroy EC.** A prospective study of Raynaud's phenomenon and early connective tissue disease a five year report. *Am J Med* 1982;**72**:883-888.
16. **Arend WP.** Inhibiting the effects of cytokines in human diseases. *Adv int Med* 1995;**40**:43-71.
17. **Famuralo G, Procopio A.** Soluble IL-2 receptor, IL-2 and IL-4 in sera and supernatant from patients with progressive systemic sclerosis. *Clin Exper Immunol* 1990;**81**:368-372.
18. **Hirsch M, Kundi M.** Initial prevalence and incidence of secondary Raynaud's phenomenon in patients with Raynaud's syntomatology. *J Rheumatol* 1996;**23**:302-309.
19. **Nawroth PP, Handley DA, Esmon CHT, Stern DM.** Interleukin induces endothelial cell procoagulant while supressing cell surface anticoagulant activity. *Proc Natl A car Sci USA* 1986;**83**:3460-3464.
20. **White Needleman B, Wigley FM, Stair RW.** Interleukin 1, interleukin 2, interleukin 4, interleukin 6. Tumor necrosis factor alfa, and interferon alfa levels in sera from patients whit scleroderma. *Arthritis Rheum* 1992;**35**:67-73.
21. **Yanagisawa M, Kurihara H, Kimura S, Tomobe Y, Kobayashi M, Mitsui Y, Yasaki Y, et al.** A novel potent vasoconstrictor peptide produce by vascular endothelial cell. *Nature* 1988;**332**:411-415.
22. **Levin ER.** Endothelin. *New Engl J Med* 1995;**333**:356-363.
23. **Blann AD, Illigworth K, Jayson MIV.** Mechanisms of endothelial cell damage in systemic sclerosis and Raynaud's phenomenon. *J Rheumatol* 1993;**20**:1325-1330.
24. **Lepert J, Ring Quist A, Ahlner J, Myrdal U, Sorensen S, Ringquist I.** Cold exposure increase cyclic guanosine monophosphate in healthy women but not in women with Raynaud's phenomenon. *Internal Medicine* 1995;**2237**:493-498.
25. **Carson CW, Dauson Beall L, Hunder CG, Johnson CM, Newman W.** Serum ELAM-1 is increased in vasculitis, scleroderma, and systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1993;**20**:809-814.
26. **Takeda I, Kaise S, Hishimaki T, Nasukawa R.** Soluble P-Selectin in the plasma of patient with connective tissue diseases. *Int Arch Allergy Immunol* 1994;**105**:128-134.
27. **Maury CPS, Teppo AM.** Tumor necrosis factor in the serum of patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1989;**32**:146-150.