

T. D.
R/81UNIVERSIDAD DE SEVILLA
SECRETARIA GENERAL

Queda registrada esta Tesis Doctoral
al folio 189 número 19 del libro
correspondiente, **- 1 SET. 1987**
Sevilla, _____

El Jefe del Negociado de Tesis,


SUBPOBLACIONES LINFOCITICASEN LASALTERACIONES OCULARESDE LAESPONDILITIS ANQUILOSANTE

UNIVERSIDAD DE SEVILLA

Depositado en
de la
de esta Universidad desde el día
hasta el día

Sevilla de

de 19

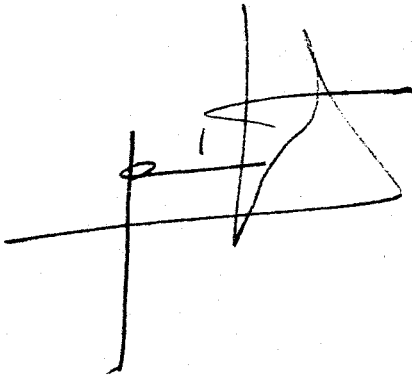
EL DIRECTOR DE

DON JESUS MONTERO MARCHENA, PROFESOR TITULAR DEL DEPARTAMENTO DE OFTALMOLOGIA DE LA FACULTAD DE MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD DE SEVILLA.

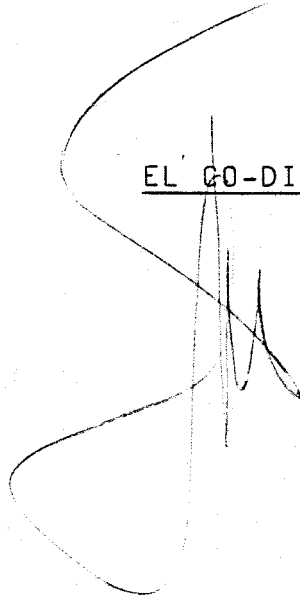
CERTIFICA : Que D. Jose Rodriguez Bando , Licenciado en Medicina y Cirugia ha realizado en este Departamento la Tesis Doctoral titulada SUBPOBLACIONES LINFOCITICAS EN LAS ALTERACIONES OCULARES DE LA ESPONDILITIS ANQUILOSANTE, bajo la Direccion del Dr.D. Jesus Montero Iruzubieta y la Co-Direccion del Prof.Dr.D. Jesus Montero Marchena.

Y para que asi conste firmo el presente en Sevilla, Julio de mil novecientos ochenta y siete.

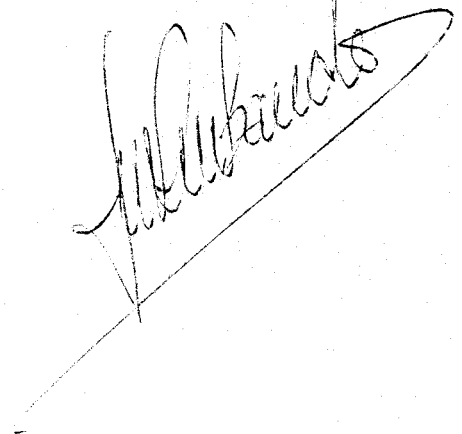
EL DIRECTOR



EL CO-DIRECTOR



EL AUTOR



AGRADECIMIENTO

Quiero expresar mi agradecimiento al Profesor Don Fernando Diaz Estevez, Jefe del Servicio de Oftalmología del H.U.S., por permitirme realizar esta Tesis Doctoral en dicho Servicio.

Al Profesor Don Jesús Montero Marchena por su co-dirección y por el estímulo prestado para la realización de esta Tesis Doctoral.

Al Dr. Don Juan Miguel Sanchez Bursón por su ayuda inestimable en la realización de la técnica.

A los licenciados D^a M^a Luisa Madrid Valdayo y D. Rodrigo Sepulveda por sus ayudas en la parte mecanográfica y de realización de gráficas.

Y, por último, a todos los que de algún modo han intervenido en la elaboración de esta Tesis Doctoral, mis más sinceras gracias.

A mis padres

8.1.4. Alteraciones vasculares periféricas.	43
8.1.5. Trastornos de la conducción auriculoventricular.	43
8.2. Manifestaciones pulmonares.	44
8.3. Manifestaciones renales.	45
8.4. Manifestaciones neurológicas.	45
8.5. Manifestaciones musculares.	46
8.6. Manifestaciones cutáneas.	47
8.7. Manifestaciones óseas.	47
8.8. Manifestaciones digestivas.	47
8.9. Manifestaciones otorrinolaringológicas.	48
9.- Presentación clínica.	50
9.1. Periodo de comienzo.	50
9.2. Periodo de estado. Signos físicos.	52
10.- Hallazgos radiológicos.	57
10.1. Articulación sacroiliaca.	57
10.2. Columna vertebral.	59
10.3. Articulación periférica.	61
10.4. Otras alteraciones.	61
10.5. Osteoporosis.	62
10.6. Pruebas complementarias a la radiología.	62
11.- Datos de laboratorio.	64
12.- Diagnóstico diferencial.	68
13.- Tratamiento.	73
13.1. Fisioterapia.	73
13.2. Medicación.	74
13.3. Radioterapia.	77
13.4. Cirugía.	77
14.- Curso y Pronóstico.	79

II.- ALTERACIONES OCULARES.

1.- Síndrome del ojo seco.	85
1.1 La película lagrimal.	85
1.2. Etiopatogenia.	86
1.3. Diagnóstico.	87
1.4. Tratamiento.	89
2.- Queratoconjuntivitis Alérgica.	91
2.1. Anatomía Patológica.	93
2.2. Evolución.	94
2.3. Tratamiento.	94
2.4. Complicaciones.	95
3.- Escleritis Difusa Anterior.	96
4.- Uveitis Aguda Anterior.	98
4.1. Uveitis Aguda Anterior y HLA-B27.	99
4.2. Patogénesis.	100
4.3. Clínica.	101
4.4. Evolución.	103
4.5. Tratamiento.	103

III.- INMUNOLOGÍA.

1.- Las células linfoides: formación y desarrollo.	106
2.- Características de las células implicadas en la respuesta inmune.	110
2.1. Linfocitos T.	110
2.1.1. Linfocitos T-4.	112
2.1.2. Linfocitos T-8.	114
2.2. Linfocitos B.	117
2.3. Macrófagos.	118
2.4. Células Natural Killer.	119

3.- La respuesta inmune.	121
3.1. Regulación de la inmunidad celular:	
Cooperación-supresión.	121
4.- Sistema HLA y linfocitos T.	125
5.- Anticuerpos monoclonales.	127
5.1. Obtención de los anticuerpos monoclonales.	127
5.2. Aplicación de los anticuerpos monoclonales.	130
<u>PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.</u>	132
<u>MATERIAL Y METODO.</u>	134
<u>RESULTADOS.</u>	147
<u>DISCUSION.</u>	251
<u>CONCLUSIONES.</u>	262
<u>RESUMEN.</u>	265
<u>BIBLIOGRAFIA.</u>	269

INTRODUCCION.

I.- ESONDILITIS ANQUILOSANTE.

1. RASGOS HISTORICOS:

La Espondilitis Anquilosante, artropatia inflamatoria que afecta fundamentalmente a las articulaciones cartilagosas del esqueleto axial, es posiblemente la enfermedad más antigua conocida de entre todos los padecimientos reumáticos. Así, se sabe de esta enfermedad en el hombre desde hace más de 5.000 años, ya que se ha encontrado alteraciones patológicas compatibles con la enfermedad en momias descubiertas en Egipto y tambien en esqueletos hallados en Colombia que datan del año 2.980 al 2.900 a.J.C.. Estos presentaban osificaciones de ligamentos y fusión ósea de la columna.(Mettler C.C.)(1.947)(1),(Calabro J., Maltz B.)(1.970)(2),(McCarty D.)(1.983)(3).

Aunque considerandolo como una curiosidad zooprehistórica podemos referir la existencia de lesiones espondiloartríticas encontradas en un dinosaurio blindado de hace 140 millones de años y más recientemente las que se encontraron en el cocodrilo "Tomistoma Dowsoni" de hace 900.000 años. Asi como evidencias claras de esta enfermedad en monos y caballos prehistóricos.(2),(3),(Usobiaga J.L. de)(1.970)(4).

Las primeras referencias a esta enfermedad aparecen con Hipocrates (460-377 a.J.C.), iniciador de la observación clínica, el cual mencionó una enfermedad vertebral dolorosa que se extendia hasta el sacro. Con posterioridad, en el siglo V, Caelius Aurelianus, describió un enfermo que "padecia dolor de nalgas, se movia lentamente y solo podia agacharse o enderezarse con dificultad"(1).

Parece ser Bernard Connor, en 1.691, el que realiza la primera descripción patológica de la enfermedad cuando describe, tras la disección

"un tronco de esqueleto en el que las vértebras, costillas y sacro que por su naturaleza son distintos y separados, no formaban más que un hueso continuo e inseparable"(4).

Es, posteriormente, Benjamin Brodie, en 1.818, el primero que describe la iritis como un signo de Espondilitis Anquilosante, y parece probable que fuera también el primero que correlacionara los aspectos patológicos de la enfermedad con el cuadro clínico de ésta. (Copeman W.S.C.)(1.964)(5).

Más tarde, ya avanzado el siglo XIX, aparecen los primeros estudios con aportaciones patoclínicas sobre la enfermedad, debidos a Vladimir von Bechterew, año 1.883, Adolf Strümpell, año 1.897 y Pierre Marie en 1.898 (Moll J.M.H.)(1.983)(6).

Así, A. Strümpell destaca la rigidez vertebral y la participación coxofemoral.

Vladimir von Bechterew, describió la enfermedad perfectamente, pero le atribuía origen y sintomatología predominantemente nerviosa, además de una anquilosis secundaria.

Pero probablemente quien más merezca, de ellos tres, ser asociado eponimamente a la enfermedad sea Pierre Marie; cuyo trabajo "La Spondilose Rhizomèlique" contiene una descripción notablemente precisa de esta enfermedad. En él, se incluyen signos tan característicos como la marcha típica, el aplanamiento del perfil de la columna lumbar, la proyección del cuello hacia delante, la actitud en flexión de caderas y rodillas y la actitud general en forma de zeta o de signo de interrogación. A través

de los estudios postmortem, él conoció la fusión vertebral torácica y de las caderas y expresó la dificultad que para respirar y caminar debe de producir una anquilosis tan extensa.(6).

Pero la descripción de esta enfermedad como síndrome clínico independiente con sus secuelas radiográficas y patológicas corresponden a Krebs, Buckley, Scott y Forestier; en la década de 1.930 (Forestier J.) (1.931)(7).

Posteriormente, ya en la segunda mitad de nuestro siglo se crea un grupo de estudio en la Universidad de Leeds, cuyos trabajos establecen la existencia de un arco genético en todas las alteraciones del grupo de las espondilitis mediante el análisis de una serie de estudios familiares. El primer trabajo de Baker en 1.966, sentó las bases de la metodología de la enfermedad. En otros estudios posteriores se emplean técnicas de examen familiar, y se observaron las relaciones con otras enfermedades; como la colitis ulcerosa (McRae y Wright, 1.973), enfermedad de Crohn (Haslock en 1.973), o el síndrome de Behçet en 1978. (Calin A., Porta J., Fries J.)(1.977)(8), (Warrem A., Kart M.)(1.977)(9).

Actualmente existe una aceptación universal en el uso del término Espondilitis Anquilosante, aunque también se le ha denominado entre otros como:

- Síndrome de Bechterew.
- Columna en caña de bambú.
- Enfermedad de Pierre-Marie-Strümpell.
- Espalda de madera.
- Pelviespondilitis osificante.



- Pelviespondilitis reumática osificante.
- Espondiloartritis anquilopoyética.
- Espondilitis atrófica.
- Espondilitis ligamentosa osificante.
- Espondilitis deformante.
- Espondilitis rizomélica.
- Espondilitis Anquilosante.

2. CONCEPTO.-

La Espondilitis Anquilosante es una enfermedad encuadrada dentro del grupo de las espondiloartritis seronegativas, en la cual encontramos incluidas la artritis psoriásica, la enfermedad de Reiter, las artritis enteropáticas de la enfermedad de Crohn, de la colitis ulcerosa y de la enfermedad de Wipple, y por último de la enfermedad de Behçet (aunque sobre esta última existen grandes dudas).

Etimologicamente, el término Espondilitis Anquilosante, deriva del prefijo griego "spondylos" (vértebra) y el sufijo "ankylo" (rigidez o fusión).

Así, podemos definirla como una artropatía inflamatoria que afecta fundamentalmente a las articulaciones cartilagosas del esqueleto axial; dándose principalmente en adultos jóvenes del sexo masculino, con tendencia a la cronicidad, aunque no sea raro ver formas autolimitadas. Se caracteriza por la ausencia del factor reumatoideo y de nódulos subcutaneos, alta incidencia del HLA-B27, sacroileitis radiológica con o sin espondilitis, una poliartritis periférica y frecuencia familiar.

3. CRITERIOS.-

Es en la década de los 60 cuando comienzan a usarse determinados criterios para el diagnóstico de la Espondilitis Anquilosante.

Estos criterios surgieron por la ausencia de pautas o patrones definidos y claros para el diagnóstico de la enfermedad. Son fáciles de aplicar y relativamente subjetivos. Pero necesitan no solo ser usados, sino desarrollarse a la par que se van desarrollando las técnicas de investigación o que nuevos estudios sobre la enfermedad nos lo hagan modificar.

Los primeros criterios aparecen tras un Symposium realizado en Roma, en el año 1.961, y son los denominados "Criterios de Roma".(Calin A) (1.984)(10).

1.- Criterios de orden clínico:

- a) Dolor y rigidez en espalda de 3 ó más meses de evolución.
- b) Dolor y rigidez en la región torácica.
- c) Limitación de la movilidad en la columna lumbar.
- d). Limitación de la expansión del torax.
- e) Historia o evidencia de iritis o sus secuelas.

2.- Criterios de tipo radiográficos:

- a) Sacroileitis bilateral característica de la Espondilitis

Anquilosante.

Con estos criterios podríamos diagnosticar una Espondilitis Anquilosante, sin sacroileitis radiológica, cuando cuatro criterios clínicos estaban presentes, en cambio era suficiente un solo criterio si había sacroileitis radiológica.

Posteriormente, en el año 1.966, tras la aparición de nuevos conocimientos, nuevas técnicas radiográficas y algunos trabajos en temas epidemiológicos de Bennet y Burch (11), se realiza una nueva revisión, de la que salen a la luz los denominados "Criterios de New York", con la idea de simplificar y objetivar la enfermedad. (Bennet P.H., Wood P.H.N.)(1.968)(12), (Moll J., Wrigth V.)(1.973)(13).

1.- Diagnóstico:

- a) Limitación de la movilidad en todos los sentidos o planos:
flexión anterior, flexión lateral y extensión.
- b) Historia o presencia de dolor en la unión dorsolumbar o en la región lumbar.
- c) Limitación de la expansión torácica al menos de 2 a 3 cm. medidos a nivel del 5º espacio intercostal.

2.- Grados:

- I) Se considera que es una Espondilitis Anquilosante definida si presenta:

- Grado 3-4 de sacroileitis bilateral con un criterio de los citados anteriormente, al menos.

- Grado 3-4 unilateral o grado 2 bilateral asociado con criterio clinico a) o con b) y c) conjuntamente.

II) Se considera que es una Espondilitis Anquilosante si presenta:

- Grado 2 de sacroileitis bilateral sin ningún criterio clínico.

La interpretación de la patología sacroilíaca está sujeta al periodo en que se ha tomado la radiografía, a la variabilidad de cada observador y requiere patrones estandarizados de diagnóstico y grado.

Los grados radiográficos de la espondilitis Anquilosante son:

- a) Grado 0: Normal.

- b) Grado I: Sospechoso.

- c) Grado II: Mínimas alteraciones con áreas localizadas de erosión o esclerosis, pero no hay alteración de la articulación.

- d) Grado III: Anormalidades manifiestas como una moderada sacroileitis con una o más erosiones, esclerosis, estrechamiento, ensanchamiento y/o anquilosis parcial.

e) Grado IV: Severas anormalidades como la anquilosis total (Simon L., Blotman F., Claustre-J.) (1.976)(14).

4. EPIDEMIOLOGIA.-

No conocemos la etiología de la Espondilitis Anquilosante; pero a raíz de los descubrimientos de Brewerton D.A. y col.(15) y Schlosstein L. y col.(16), en el año 1.973, sobre el marcador genético HLA-B27, se han seguido numerosos trabajos sobre la epidemiología de esta afección y sus relaciones con el antígeno HLA-B27. No obstante, ya existían anteriormente estudios que sugerían que la Espondilitis Anquilosante era una enfermedad determinada genéticamente. Sus resultados variables en extremo, dependen de la población estudiada y de los métodos usados para descubrir y definir la prevalencia.

4.1. Prevalencia.-

El estudio de la prevalencia en la Espondilitis Anquilosante se ha realizado por dos métodos distintos: Un método clásico, mediante encuestas sobre amplias muestras de población o a partir del número de Espondilitis Anquilosantes diagnosticadas en centros hospitalarios lo más relacionados posibles con el número de habitantes. Y un método moderno, recientemente propuesto, que calcula la prevalencia a partir de la frecuencia de la Espondilitis Anquilosante entre los sujetos de riesgo, es decir, los sujetos HLA-B27 positivos.

Los primeros estudios por el método clásico son los realizados, en el año 1.949, por H.F. West (17), y refieren una frecuencia del 0'5 por mil. En los Países Bajos, estudios realizados en 1.961 por Blecourt, Polman y Blecourt Meindersma (18), dan una cifra de prevalencia de 0'8 por mil con un amplio predominio masculino (una mujer por cada diez hombres). De nuevo en Inglaterra, pero en el año 1.963, los estudios

realizados por J.S. Lawrence (19) señalan una frecuencia del 4 por mil, entre una amplia muestra de población solo masculina.

Entre los estudios más recientes, realizados por el método clásico caben reseñar los de:

Carter, McKena, Brian y Klerland (20), en el año 1.973, que tras un estudio retrospectivo de la clínica Mayo, determinaron una prevalencia de 1'29 por mil con una relación, en cuanto al sexo, de una mujer por cada tres hombres.

Gomor, Gyodi y Bakos (21), en Hungría en 1.977, examinaron a 6.469 personas; y de estos, a los que tenían una sintomatología evocadora de espondilitis, se les realizaba una radiografía, para confirmar o descartar el diagnóstico. La prevalencia, así determinada, es del 2'3 por mil (4 por mil para los hombres y 0'8 por mil para las mujeres).

Y por último, los realizados en Francia, en 1.979, por Thorel y Deshayes (22); los cuales, a partir de los datos aportados por los reumatólogos franceses, encontraron una prevalencia de alrededor del 1 por 4.000, con una proporción de una mujer por cada cuatro hombres.

Como se puede ver, por estos métodos clásicos de epidemiología, la prevalencia de la Espondilitis Anquilosante es algo más elevada en los últimos estudios, viéndose un número creciente de espondilitis femeninas.

Sin embargo, la prevalencia calculada a través del 2º método, mediante encuestas realizadas entre donantes de sangre B27 positivos, son muy distintas.

Los primeros en realizarlos fueron Calin y Fries (23), en 1.975; ellos, una vez extrapolados los resultados concluyeron estimando una prevalencia del 1%. Al año siguiente, Cohen L.M. y col.(24), descubren seis casos de Espondilitis Anquilosante entre 24 donantes de sangre HLA-B27 positivos y determinan que el 25% de los sujetos B27 positivos padecen Espondilitis Anquilosante cierta o probable.

En Europa, los primeros estudios realizados por este método son los de Truog, Dolivo y Steiger (25), en 1.975, los cuales realizan una encuesta entre 49 donantes de sangre B27 positivos y dan una cifra de prevalencia del 19'5%. Cifras más fiables parecen ser las dadas por Thorel, Cavalier, Bonneau, Simonin, Ropartz y Deshayes (26), en 1.978 que tras examinar a 30 donantes de sangre B27 positivos refieren una cifra del 7%.

En Australia, estudios realizados en 1.979 por F. T. Christiansen y col.(27), no descubren ningún espondilítico entre 168 individuos B27 positivos.

Tras esto, podemos concluir diciendo que, es posible, que los métodos clásicos hayan subestimado la frecuencia de la Espondilitis Anquilosante en la población, pues no han hecho más que contrastar las formas comprobadas; dejando a un lado un número no despreciable de formas poco sintomáticas. A la inversa, se puede decir, que los estudios por el segundo método realizado con donantes de sangre B27 positivos ha sobreestimado la frecuencia. Por lo que podemos indicar que la prevalencia de la Espondilitis Anquilosante, debe situarse entre las dos cifras extremas: la del 1% propuesta por Calin y Fries (23) y la del 3-4 por mil establecida por los métodos clásicos; con las diferencias

reseñables por sexo y/o distintas etnias.

4.1.1. Prevalencia según el sexo.-

La relación de la incidencia de presentación, con respecto al sexo en las primeras publicaciones, es de una mujer por cada diez hombres(18). Las encuestas más recientes refieren una incidencia de Espondilitis entre las mujeres más importante: Carter y col.(20) dan una frecuencia de 1:3 y para Calin y Fries (23), la Espondilitis seria tan frecuente entre las mujeres como entre los hombres.

Estos datos sugirieron en un principio una posible relación de factores hormonales en la patogenia de la enfermedad. La proporción de sacroileitis en ambos sexos es aproximadamente la misma (23),(28); pero los hombres tienen una enfermedad raquidea más progresiva, dando una relación clínica de 3:1 (Marks S.H., Calin A.)(1.982)(29). Siendo en las mujeres, la tendencia a desarrollar afectación de las articulaciones periféricas mayor que entre los hombres.(Calin A., Marks SH.)(1.981)(30).

La subestimación de la Espondilitis Anquilosante entre las mujeres puede explicarse por la mejor tolerancia de la afección, la atipia de los síntomas, ya que los signos raquideos se encuentran raramente en primer plano, siendo más importante la artritis de los miembros -por lo que a veces se la ha diagnosticado erroneamente de "artritis reumatoide seronegativa"-, así como la repugnancia a realizar radiografía de pelvis en mujeres jóvenes.

4.1.2. Prevalencia según las etnias.-

La Espondilitis Anquilosante está desigualmente repartida en el

mundo, variando su frecuencia según las distintas poblaciones estudiadas.

Así, los trabajos realizados por Gofton J., Bennett P. y Smythe H. en 1.972,(31), han señalado una alta prevalencia entre las tribus indias del Norte de America; así entre los indios Haida va desde el 10% con sacroileitis al 6'2% que responden a los criterios clínicos de New York. En los indios Pima se observó una tasa de prevalencia de 1/5 (20%); y del 9'3% en la tribu de los Chippewa.

Estas variaciones étnicas o raciales en la prevalencia de la Espondilitis Anquilosante, han sido correlacionadas con la frecuencia de presentación del antígeno de histocompatibilidad B27, además de ciertos factores ambientales.

La frecuencia de la incidencia de la Espondilitis Anquilosante va a la par con una alta frecuencia del antígeno B27 en estas poblaciones, así se observa un 50% entre los indios Haida y un 27% entre los Pima. La coexistencia de la Espondilitis Anquilosante y el HLA-B27 varia también según la población: un 100% entre los Haida, un 59% entre los hombres Pima y un 9% entre sus mujeres.(Calin A.,Bennett PH.,Jupiter J., Terasaki P.I.)(1.977)(32).

En el Africa Negra, donde el antígeno HLA-B27 apenas existe, la Espondilitis Anquilosante es muy rara. Así, un estudio realizado, solo revela 8 casos en un hospital del que dependen dos millones de personas y entre estos 8 pacientes solo uno poseía el antígeno HLA-B27 (Chalmers I.M.)(1.980)(33).

Sin embargo, tanto la frecuencia del antígeno B27 como la de la

Espondilitis Anquilosante es mayor entre los negros de América, teniendo estos los mismos orígenes africanos, lo que parece explicarse por un mestizaje de los negros americanos con la raza blanca que está tasado en un 25% (Baun J., Ziff N.)(1.971)(34).

En Japón, donde la frecuencia del antígeno HLA-B27 es inferior al 1%, la de la Espondilitis Anquilosante sería del 0'02% y la de la coexistencia espondilitis-HLA-B27 oscilaría alrededor del 50%(Sonozaki H. Chang S., Okuyama M., Juji T.)(1.975)(35).(Ver tabla I).

4.1.3. Prevalencia entre familiares de espondiliticos.-

Los estudios al respecto muestran en general un aumento de la incidencia de espondilitis entre familiares de individuos que padecen la enfermedad.

Así, J.M. Kelgren (36) en el año 1.964, refiere una frecuencia de la enfermedad entre la población general del 1 por mil, que aumentaba hasta el 4% entre los familiares de espondiliticos.

Tres años más tarde, en 1.967, Emery y Lawrence (37), indican que el 16% de los familiares de primer grado tienen una sacroileitis. Y que existe un aumento de la incidencia entre familiares de mujeres con Espondilitis Anquilosante.

Así mismo, también existe un aumento de la incidencia del HLA-B27, siendo del 50% entre los familiares de primer grado por un 6% entre la población general.

PAISES	% B27	% EA	COEXISTENCIA %
Europa	6	1 - 0'1	90
Estados Unidos	8	1 - 0'1	90
Japón	1	0'02	50
Norte de Africa	1	raro	muy debil
Indios Haida	50	10	100
Indios Pima	17	20	59 (hombres) 9 (mujeres)

TABLA I: Frecuencia de la Espondilitis Anquilosante y del HLA-B27 entre las distintas etnias.

5. PATOGENIA.-

Se ha encontrado una predisposición genética unida al marcador genético HLA-B27, que no es exclusivamente por si misma la expresión para el desarrollo de la enfermedad, dado que además pueden concurrir factores infecciosos o ambientales. Solo el 50% de los espondiliticos negros americanos, por ejemplo, son HLA-B27 positivos.(Khan M.A., Kushner I. Braun W.E.)(1.978)(38).

Así mismo, se plantea el denominado mimetismo antigénico, por el que la respuesta antigénica depende de varios factores, entre ellos, de ciertas propiedades del HLA-B27 "per se" que pueden tener reacciones cruzadas con otros factores que pueden contribuir a la susceptibilidad de la enfermedad.

Recientemente se ha enfocado el problema indicando la posibilidad de que un gen codificado para el B27 presenta unión con el gen de respuesta inmune o de susceptibilidad a la enfermedad.

5.1. Aspectos genéticos. HLA.-

La asociación del sistema HLA y enfermedad puede deberse a la herencia de un gen anómalo portado por el cromosoma 6 en las cercanías del Sistema Mayor de Histocompatibilidad humano y por tanto los antígenos HLA sirven como marcadores genéticos para estudiar su transmisión(Ercilla M.)(1.984)(39).

La sospecha de este Sistema Mayor de Histocompatibilidad en el hombre se inició en 1.956, cuando Snell y col. especularon sobre la

existencia de unos genes relacionados con el rechazo agudo de los aloinjertos histicos si bien ya en 1.936 Gorer habia descubierto por primera vez este sistema antigénico en el ratón. De diversos experimentos realizados en estos animales con homoinjertos y trasplantes tumorales se ha ido perfilando la genética, biología y fisiología del Sistema Mayor de Histocompatibilidad. En 1.956 se descubrieron las leucoaglutininas y se intentó definir determinantes antigénicos leucocitarios, utilizando suero de individuos politransfundidos y multiparas.(Bach F.H., Van Rood .J.J.) (1.976)(40); de esta forma se descubrió el equivalente del Sistema Mayor de Histocompatibilidad del ratón en el hombre. Dausset, en 1.958, describió el primer antígeno leucocitario denominado Mac. Desde entonces una explosión de hallazgos y conocimientos han permitido un mejor entendimiento.(Batlle J., Laguna R., Vicente V., Lopez M^a.F.)(1.978)(41).

Los genes del Sistema Mayor de Histocompatibilidad controlan la presencia de los antígenos HLA en la superficie de las células. Estos antígenos intervienen en la respuesta inmune actuando en las intercomunicaciones entre las distintas células inmunocompetentes.(McDevit H.O., Bodmer W.F.)(1.974)(42).

Este conjunto de genes se hallan localizados en el brazo corto del cromosoma 6, existen 4 localizaciones fundamentales según la nomenclatura utilizada actualmente, que se denominan HLA-A, HLA-B, HLA-C y HLA-D. Sus productos están clasificados atendiendo a su estructura química, función y distribución:

- Moléculas de Clase I: Corresponden a los antígenos clásicos del sistema HLA, a los productos de los loci A, B y C, y se expresan en la membrana plasmática de la

mayoría de las células nucleadas del organismo. Está constituida por dos cadenas polipeptídicas: una cadena pesada (PM= 45.000 daltons), en la cual reside el polimorfismo antigénico y una cadena secundaria no polimórfica de peso molecular 12.000 y de estructura idéntica a la microglobulina beta sub dos.

- Moléculas de clase II: Están constituidas por dos cadenas muy similares denominadas alfa y beta, de pesos moleculares 29.000 y 34.000, que tienen una zona transmembrana y una porción intracelular. Se expresan fundamentalmente en los linfocitos B, macrófagos, células dendríticas y linfocitos activados, entre los que se incluyen los antígenos D y DR.

- Moléculas de clase III: Se encuentran en los fluidos orgánicos, y las forman los factores del complemento Bf o proactivador de C3 y los factores del Complemento C2 y C4.

Estos datos han sido extraídos de los siguientes trabajos:

- (Belvedere M., Curtoni E., Dausset y col.)(1.975)(43).
- (Bijnen A., Scheuder I., Mehera P., y col.)(1.967)(44).
- (Hurley C., Giles R., Capra J.)(1.983)(45).
- (Karr R., Hanh Y., Schawartz B.)(1.982)(46).
- (Lopez de Castro J.)(1.982)(47).
- (Martorell J.)(1.984)(48).

Así mismo, siguiendo los trabajos antes relacionados podemos

ordenar los distintos genes del sistema HLA en el cromosoma, según vemos en la siguiente figura.

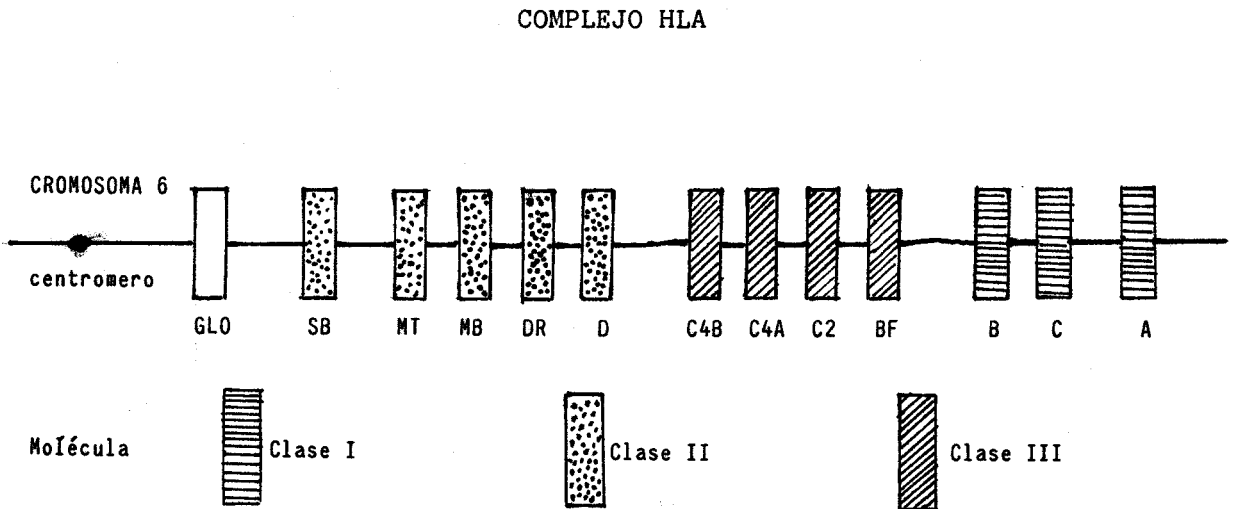


Figura 1

Se ha comprobado una asociación clara y constante entre el B27 y la Espondilitis Anquilosante, independientemente de las distintas variaciones geográficas y étnicas(2); esta primera descripción de la asociación de moléculas de clase I y enfermedades fue efectuada, en 1,972 por Brewerton (15) y Schlosstein (16) independientemente, quienes observaron que el antígeno HLA-B27 se encontraba presente en más del 90% de los enfermos con Espondilitis Anquilosante.

Esta frecuencia se corresponde con la prevalencia geográfica y las barreras étnicas asociadas a los locus del HLA A, C y B. La asociación de otros haplotipos que junto al B27 se asocian a la enfermedad, se ha encontrado una mayor frecuencia del A2, unido al B27 positivo, también hay una asociación con el Cw-1 y Cw-2 cercana al 40%, el HLA-D no muestra ninguna asociación (45), (Van der Linden J.M., Keunig J.J., Wuisman J.H.G. y col.)(1.975)(49).

Encontramos que un 20% de los pacientes HLA-B27 positivos y que no presentan clínica, radiográficamente tienen evidencia de Espondilitis Anquilosante. El hecho de que un 10% con Espondilitis Anquilosante sean HLA-B27 negativos, nos hace pensar que hay otros genes asociados a la enfermedad. Se conoce la existencia de otros antígenos que dan falsos negativos al presentar actividad cruzada con el HLA-B27 y constituyen el llamado "Sistema Antigénico Supratípico de GREG". Los antígenos reseñados por diversos autores son B-7, B-13, B-40, Bw-42, Bw-22 y Bw-16.(Calin A. Marder A., Becks E. y col.)(1.983)(51);(Moagyr R., Mahre C., Oliveira P. y col.)(1.973)(52).

La molécula básica de reactividad cruzada del "Sistema GREG", que contiene todos estos antígenos ha sido encontrada en el terminal X, que se encuentra localizado en alguna cadena polipeptídica de estos antígenos determinantes. Además se ha comprobado una asociación específica entre algunos de estos y otros antígenos afines como el B-7, que se encuentra hasta en un 36% en el síndrome de Reiter, o el B-16 que se asocia a la artritis psoriásica y enfermedad de Crohn.(Baker H.)(1.966)(53); (Grumet F.C., Fendley B., Engreman E.G.)(1.981)(54).

Aproximadamente, de un 10 a un 15% de los pacientes que padecen Espondilitis Anquilosante presentan un B27 negativo, por lo que en ellos no ha habido una recombinación entre el B27 y otro gen para producir la enfermedad. Se ha propuesto la teoría de que podría ser otro gen unido a ciertos haplotipos de B27; tendríamos pues diferentes estructuras moleculares del B27: B27 patogénico y B27 no patogénico. También es posible que algunos B27 negativos no tengan predisposición genética a la enfermedad y estén condicionados sólo por factores ambientales.(Mulero J. Marengo J., Villa L. y col.)(1.984)(55).

5.2. Aspectos no genéticos.-

Aunque no ha sido determinada la acción directa de ningún agente infeccioso en la etiología de esta enfermedad, si se han encontrado relaciones con estos que nos pueden indicar una determinada asociación entre microorganismos y Espondilitis Anquilosante. Así un 47% de los pacientes había padecido infección urogenital, y un 10% problemas genitourinarios crónicos.

Al encontrarse ciertos microorganismos en uretra, como es el caso de las clamidias (Alcalay L., Amor B., Haider J., Alcalay D., Orfila J., Bontoux D.)(1.979)(56), o Klebsiella pneumonie en los coprocultivos de algunos enfermos de Espondilitis Anquilosante (Ebringer R.W., Caudel D.R., Cowling P., Ebringer A.)(1.980)(57); así como la existencia de prostatitis crónicas en hombres y salpingo-ooforitis en mujeres ha inducido a pensar en una relación por vecindad entre estas afecciones y la de la articulación sacroiliaca.

Por otra parte, se ha pensado, en la existencia de cierto parecido entre grupos antigénicos de ciertas bacterias y del HLA-B27 positivo (reactividad cruzada), como ocurre con la klebsiella aerogens, Enterobacter aerogens y Yersinia enterocolitica (Eastmond C.J., Will Shaw HE., Burgess S.E.P., Shinebaum R., Cooke E.M., Wright V.)(1.980)(58). Y también una asociación entre portador de Klebsiella y uveitis, aunque no se ha demostrado que el ser portador de este germen pueda producir la enfermedad(57).

También se ha observado que los linfocitos de pacientes con Espondilitis Anquilosante, que son HLA-B27 positivos, reaccionan con

antisuero contra klebsiella capsular de los tipos 27 y 37 y que en sujetos sin enfermedad no reaccionan. Los antisueros capsulares de los tipos K-21 y K-43 han resultado citotóxicos para los linfocitos de los pacientes espondilíticos y no para otros sujetos (Geczy A.F., Alexander K., Bashir H.V. y col.)(1.980)(59); (Edmonds J., Cauley D., Tyndall A.) (1.981)(60).

Por todo esto, se piensa, que al haber una estrecha relación entre el B27 y los genes de respuesta inmune, existan ciertos individuos que ante un determinado estímulo infeccioso, donde el germen más implicado parece ser la Klebsiella, puedan desencadenar susceptibilidad para el desarrollo de la enfermedad.



6. ANATOMIA PATOLÓGICA.-

La distribución por órganos de los cambios patológicos en la Espondilitis Anquilosante sigue un patrón característico:

El blanco principal de esta enfermedad inflamatoria son las articulaciones del esqueleto axial; que presentan una serie de caracteres comunes a una inflamación crónica, es decir, existe un infiltrado de linfocitos y macrófagos, que pueden sugerir inicialmente una lesión inflamatoria inmunomediada (Ball J.)(1.971)(61), (Bluestone R.)(1.983)(62); a continuación hay una respuesta fibroblástica proliferativa como secuela del proceso inflamatorio con aparición de fibroblastos gruesos que reemplazan al infiltrado celular, este tejido fibroblástico que se ha formado se organiza en cicatrices fibrosas y densas con tendencia a calcificarse y osificarse, produciendo una fusión fibrosa y ósea.

Este proceso afecta primariamente a las sacroilíacas y a la columna, y de modo simultáneo o posteriormente, a las articulaciones sinoviales periféricas, aunque esto es menos frecuente; siendo raro un daño grave en las pequeñas articulaciones.

La articulación sacroilíaca es la zona más afectada por la acción de la enfermedad. Lo más reseñable en esta articulación es una condritis inflamatoria acompañada de una osteitis subcondral que afecta a los cartílagos sacro e ilíaco preferentemente en los dos tercios inferiores de la articulación. Este proceso provoca una destrucción progresiva del cartílago sacroilíaco, pero al ser más delgado, la destrucción erosiva del hueso subcondral es típicamente más evidente en el lado ilíaco de la articulación. Las erosiones evolucionan a áreas perforadas que se

extienden profundamente por las trabéculas subcondrales, llenas de tejido granulomatoso inflamatorio; este proceso conduce a un ensanchamiento del espacio articular.

El avance de la condritis y de la inflamación ligamentosa forman cicatrices fibróticas intraarticulares, que experimentan luego una calcificación y osificación determinando la formación de puentes óseos en la articulación sacroilíaca. El hueso periarticular experimenta una osteoblastosis activa, pero cuando la fusión de la articulación es completa se produce una profunda osteopenia.(62);(Good A.E.)(1.967)(63) (Dwosh I., Resnick D., Becker M.)(1.976)(64).

A nivel de la columna vertebral existe una condritis de los discos intervertebrales que se origina en el perimetrio que puede verse invadido por tejido fibroso vascular con osificación de la perifería (annulus fibrosus) formado por un puente entre los bordes adyacentes de uno y otro cuerpo vertebral. Posteriormente la osteitis vertebral subcondral adyacente a la condritis se calcifica y aparecen espolones marginales proliferativos de hueso nuevo que reemplaza a las capas del annulus fibrosus.

La inflamación ósea y la destrucción de las porciones periféricas inferior y superior de los cuerpos vertebrales, más la formación de puentes óseos, unido a una periostitis en la parte anterior del cuerpo vertebral hace que los ángulos vertebrales se vuelven romos y existe un estrechamiento del borde vertebral anterior.

Todo este desarrollo uniforme de la osificación y formación de puentes óseos son los responsables de la "columna en caña de bambú"

de la Espondilitis Anquilosante.(Cawley M., Chalmers T., Kellgren J.) (1.972)(65).

Las uniones ligamentosas-óseas (entesis) tambien son agredidas por la enfermedad. El concepto "entesis" es una expresión utilizada por primera vez por Niepel y colaboradores en el año 1.966,(6), pero es Ball (61) en el año 1.971, quien aporta pruebas convincentes de una entesis anormal (entesopatía) en la Espondilitis Anquilosante.

Está entesopatía consiste en una lesión microscópica focal, localizada en las inserciones ligamentosas y asociadas con un defecto erosivo en el hueso cortical adyacente. Su frecuencia en la Espondilitis Anquilosante es del 52% (Paolaggi J.B., Goutet M.C.)(1.983)(66). Se observan de modo particular en crestas ilíacas, trocanter mayor, rótula, calcáneo y discos intervertebrales.

Las articulaciones periféricas tambien se ven afectadas y de modo especial coxofemorales, hombros, rodillas, codos y pies; en las que se produce una sinovitis crónica similar a la de la artritis reumatoide aunque con menor necrosis de tejido sinovial. La inflamación se perpetua con congestión, edema e infiltración de pequeñas células redondas. Luego se produce una fibrosis del tejido sinovial inflamatorio con metaplasia focal del cartílago y hueso, y esto se asocia con una endoarteritis obliterante local. El pannus sinovial es capaz de difundirse sobre el cartilago articular con destrucción del mismo y penetración hacia el hueso subyacente. El liquido sinovial es típicamente inflamatorio con un alto contenido en proteínas y leucocitos pero con un complemento normal (Resnyck D.)(1.974)(67); (Revell P., Mayston V.)(1.982)(68); (Revell P. Mayston V.)(1.982)(69).

También existe afectación de localización extraesquelética que se aprecian en pared aórtica, tracto uveal, músculos y ciertas evidencias circunstanciales nos sugieren que las leptomeninges vertebrales y el parenquima del lóbulo superior del pulmón también pueden convertirse en órganos agredidos por la enfermedad espondilítica en algunos pacientes.

Así, estudios necrópsicos han revelado que en la válvula aórtica se ven lesiones de la media (fibrosis) en la base de la válvula, lo que produce un engrosamiento del anillo aórtico e insuficiencia. La fibrosis puede extenderse dentro del tabique membranoso y afectar al fascículo auriculo-ventricular alterando la conducción eléctrica, lo que puede producir cualquier grado de bloqueo cardíaco (Bulkley B., Roberts W.) (1.973)(70).

En los músculos son frecuentes la atrofia y también, pero en menor número, encontramos linforragia.

En los pulmones hay una fibrosis parenquimatosa que afecta, de forma especial, a los lóbulos superiores.

7. FORMAS DE LA ESPONDILITIS ANQUILOSANTE.-

La presentación clínica clásica de la Espondilitis Anquilosante se suele ver en los varones en la última etapa de la adolescencia y la primera de la adultez, con dolor lumbar persistente; pero existen otras series de cuadros que son quizás, más que formas, subdivisiones de la Espondilitis Anquilosante.

7.1. Espondilitis Anquilosante Juvenil.-

La Espondilitis Anquilosante Juvenil se la considera habitualmente poco frecuente y hasta excepcional. Para Schaller J., en 1.979,(71) del 10 al 15% de las Espondilitis Anquilosante debutan en la infancia.

La Espondilitis Anquilosante Juvenil se presenta frecuentemente en niños mayores, casi siempre antes de los 16 años; en forma de una artritis oligoarticular que semeja una forma de artritis reumatoidea juvenil (Ladd J.R., Cassidy J.T., Martel W.)(1.971)(72). Esta semejanza se ve aumentada por el retraso en la aparición de la imagen radiológica de sacroileitis.

El daño articular suele establecerse en las articulaciones grandes de la extremidad inferior, con dolor dorsal apenas evidentes. Además a medida que crece el paciente, convirtiéndose en un adolescente joven, los rasgos típicos de la Espondilitis Anquilosante adulta se tornan más y más evidentes. Entre los niños que padecen la Espondilitis Anquilosante Juvenil encontramos una alta incidencia del HLA-B27, ya que del 80 al 90% de los afectados son B27 positivos.(Menkes C.J., Job-Deslandre Ch. Feldman J.L.)(1.983)(73).

7.2. Sacroileitis Asintomática.-

Este es un cuadro más de tipo radiológico que clínico, ya que se ha encontrado sacroileitis radiográfica asintomática en familiares de sujetos afectados de Espondilitis Anquilosante y en un 20% o algo más de personas B27 positivas incluidos individuos asintomáticos sanos.

No obstante, es posible que no todas las sacroileitis radiográficas se deban a una Espondilitis Anquilosante, siendo presumible que otras afecciones puedan causar cambios de tipo crónico en las articulaciones sacroilíacas. La cuestión estriba en saber con que frecuencia progresa la sacroileitis identificada de forma radiográfica hacia una verdadera Espondilitis Anquilosante (Goldin R.H., Bluestone R.)(1.976)(74).

7.3. Pauciartritis en hombres de mediana edad con B27 positivo y factor reumatoideo negativo.-

Exámenes radiográficos y escintilográficos recientes de individuos de edad mediana, B27 positivos y analíticamente seronegativos revelan grados sutiles de sacroileitis, lo cual sugiere que pueden padecer una enfermedad parecida a la Espondilitis Anquilosante, y persistir como una poliartritis de las grandes articulaciones y con mínima participación vertebral (Joliat G., Ferro A., Jeannet A., Ott H.)(1.976)(75).

8. DISTINTAS MANIFESTACIONES DE LA ESPONDILITIS ANQUILOSANTE.-

En el curso de la Espondilitis Anquilosante, los procesos de tipo inflamatorio pueden desbordar ampliamente los territorios articulares raquideos y periféricos dando lugar a lesiones de diversa indole. En algunas de sus localizaciones, pueden llegar a ser tan frecuentes que deben ser consideradas más como síntomas que como complicaciones de la enfermedad reumática.

En la práctica, tales afecciones extraarticulares constituyen a veces la primera manifestación clínica probada de la Espondilitis.(ver tabla II).

8.1. Manifestaciones Cardiovasculares.-

La posible existencia de alteraciones vasculares propias de la Espondilitis es un hecho establecido clínica y anatómicamente.

Las alteraciones más conocidos o más características son:

- Alteraciones valvulares (insuficiencia aórtica)(Sabin L.H. Hagstron J.W.C.)(1.962)(76).
- Trastornos de la conducción auriculo-ventricular(Hoffman F.G. Leight L.)(1.965)(77).

Pero también podemos encontrarnos, aunque con menor frecuencia:

- Insuficiencia mitral (añadida a la aórtica) (Villaumey J.) (1.983)(78).

- Afectación pericárdica (Graham D.C., Smyte H.A.)(1.958)(79).
- Alteraciones vasculares periféricas (Vazquez Garcia R., Martinez Martinez A., Martinez de la Concha L., Pastor Torres L., Gutierrez de la Peña J.)(1.978)(80).

8.1.1. Manifestaciones Valvulares (Insuficiencia aórtica).-

La insuficiencia aórtica se traduce en la clínica casi siempre tardiamente, hacia los diez años de evolución de la Espondilitis; es más frecuentemente encontrada en el curso de la Espondilitis Anquilosante cuyas artritis periféricas son bastante importantes o en el curso de las que se complican con iridociclitis (78).

La lesión más frecuente es una inflamación en el área de la raíz aórtica, en el plano valvular aórtico y en la región subaórtica. La estenosis subaórtica parece ser la lesión inicial de la Espondilitis Anquilosante y el resto es por la extensión del proceso inflamatorio a regiones vecinas, pudiendo la aortitis afectar al origen de la arteria carotidea y la aorta abdominal (Pavón C., Garcia Fernandez F., Benito S. y col.)(1.984)(81).

Sus manifestaciones clínicas, radiográficas y electrocardiográficas no difieren de las causadas por otras etiologías.

Así, radiologicamente puede haber una hipertrofia del ventrículo izquierdo o una cardiomegalia global. La aorta parece normal.

El electrocardiograma da signos de preponderancia ventricular

izquierda, en particular de una desviación del eje eléctrico. Con una gran frecuencia (47-66% según las estadísticas) puede existir trastornos del ritmo y anomalías de la conducción auriculo ventricular, sobre la que hablaremos posteriormente.

El ecocardiograma, además de signos indirectos de insuficiencia aórtica: flutter diastólico mitral y sobrecarga ventricular izquierda (Johson M.L.)(1.978)(82), muestra en la serie estudiada por Vazquez Garcia y col.(80) una raíz aórtica dilatada, con sigmoideas engrosadas; pero sin encontrar calcificación ni restricción de la movilidad valvular mitro-aórtica.

Como evolución natural de la estenosis subvalvular membranosa se llega a producir insuficiencia aórtica. Esta ha sido detectada, mediante estudios clínicos, en una proporción que va de un 2 a un 12%, siendo del 3'7% para Vazquez Garcia y col.(80).

8.1.2. Insuficiencia Mitral.-

El proceso inflamatorio a nivel de la región subaórtica suele incluir la valva anterior mitral. Estas lesiones han sido señaladas en algunos trabajos. Consisten en insuficiencia y menos veces estenosis. Su frecuencia no suele sobrepasar el 1% de la Espondilitis Anquilosante y lo más común, es encontrarla asociada a la insuficiencia aórtica(78).

8.1.3. Afectación Pericárdica.-

Suele ser excepcional el que se descubra una pericarditis en el curso de una Espondilitis Anquilosante. La realidad es que su existencia

es más fácilmente demostrable por verificación anatómica. Estas lesiones son de las mismas características -esclerosis inactivas y carentes de especificidad- que las que se encuentran en la artritis reumatoide (Graham D.C., Smyte H.A.)(1.958)(79).

8.1.4. Alteraciones Vasculares Perifericas.-

A veces las grandes arterias suelen dañarse, alterandose la pared de la arteria, caso de la aorta, afectandose la intima y la media y dar una dilatación aneurismática.

Por otro lado, las arteriolas no quedan siempre indemnes puesto que se ha indicado la posibilidad de arteritis difusa de evolución maligna. Se ha señalado excepcionalmente la arteritis de Takayashu.

8.1.5. Trastornos de la conducción auriculo-ventricular.-

Se ha visto que la fibrosis puede afectar a los tejidos encargados de la conducción cardíaca originando diversas alteraciones. Estas se suelen dar en una Espondilitis Anquilosante entre cuatro, apareciendo con mayor frecuencia entre las formas juveniles y las de afectación de articulaciones periféricas.

Pueden apreciarse alteraciones de ritmo muy diversas:Extrasistoles taquicardias paroxísticas, fibrilación o flutter auricular.

Los trastornos de la conducción auriculo-ventricular son observados más frecuentemente (5 de 22 pacientes presentaron alteraciones)(80), consistiendo estas en simple alargamiento del segmento PR o bloqueo

auriculo-ventricular de primer grado, bloqueo de segundo grado tipo 2/1 ó 3/1, bloqueo completo con disociación total y pulso lento permanente. Más banales son las alteraciones de conducción intraventricular del tipo bloqueo de rama.

Estas alteraciones de la conducción pueden agravarse en los brotes evolutivos de la Espondilitis Anquilosante y regresar con un tratamiento a base de corticosteroides, lo que aboga en el sentido de que el daño miocárdico, primeramente reversible pueda evolucionar hacia una necrosis o una fibrosis definitiva(Vegas J., Garcia Fernandez F., Benito S. y col.)(1.984)(83); (Bergfelat L., Edhag O., Vallin H.)(1.982)(84).

8.2. Manifestaciones Pulmonares.-

La alteración ocurrida en las articulaciones costovertebrales y costocondrales conducen a una rigidez y restricción de la caja torácica, ocasionando dificultades ventilatorias y volúmenes pulmonares reducidos, aunque raramente se altera la función del intercambio gaseoso debido, probablemente, a la importante contribución que realiza el diafragma en la ventilación(Zorab P.A.)(1.962)(85).

La frecuencia de presentación de complicaciones pulmonares en esta enfermedad es solo del 1% en los pacientes que llevan más de 10 años de evolución. La manifestación pulmonar característica de la Espondilitis Anquilosante es la fibrosis lobular apical bilateral, normalmente secundaria a una neumonitis intersticial leve.

La clínica habitual es disnea, ortopnea y hemoptisis; pero estas

lesiones de tipo ampolloso son de tendencia expansivas y evolucionan hacia la aparición de cavidades. Estas ampollas son susceptibles de ser colonizadas por *Aspergillus* con desarrollo de aspergilomas (Richards A.J.) (1.974)(86); (Appelrouth D., Gottlieb N.L.)(1.975)(87); (Parkin A., Phil D., Robinson J. y col.)(1.982)(88).

8.3. Manifestaciones Renales.-

El riñón se puede ver afectado en los pacientes con Espondilitis Anquilosante en aproximadamente un 5% y sobre todo, en las formas juveniles de la enfermedad se desarrolla una amiloidosis secundaria(72).

La sintomatología de la amiloidosis es muy variable y la podemos encontrar como: forma visceral clásica, que es muy rara; el gran síndrome nefrótico, más corriente; la insuficiencia renal aguda o crónica; albuminuria aislada o incluso latencia clínica y biológica completa.

La Espondilitis, generalmente, lleva de 10 a 20 años de evolución cuando se descubre la amiloidosis. Y en el 6% de los pacientes con Espondilitis la muerte vendria dada por una uremia como consecuencia de la amiloidosis secundaria(Cruinshank B.)(1.971)(90).

Otros procesos que se pueden desarrollar asociados a la enfermedad son la glomerulonefritis de Berger, litiasis renal y prostatitis crónica (Lourie S., Deuman S., Schroeder E.)(1.977)(91).

8.4. Manifestaciones Neurológicas.-

A causa de la afectación a nivel de la columna, que incluso se

pueden producir fracturas y alterar estaticamente la misma produciendo desviaciones de los orificios vertebrales, pueden ocurrir manifestaciones ligadas a la compresión o la irritación de las raíces nerviosas en los agujeros de conjunción, dando a veces una sintomatología pseudotabética: dolores fulgurantes, ataxia y dismetria, arreflexia, abolición de la sensibilidad profunda.

Más raro es que aparezcan:

- Paraplegias traumáticas.
- Compresiones medulares.
- Mielopatía cervical.
- Neuropatías periféricas.
- Miositis, probablemente debidas a alteraciones de la transmisión y conducción neuromuscular.
- Síndrome de cola de caballo, pluriradicular que puede llevar a una radiculitis crónica.
- Inestabilidad de las vértebras C-1 y C-2 de la columna cervical, que pueden originar una subluxación atlantoaxial.

Todas estas lesiones, cuando aparecen, suelen ocurrir en pacientes con más de 20 años de evolución de la enfermedad siendo su frecuencia de más de un 2% (Bowie E.A., Glasgow G.L.) (1.961) (92); (Rossell ML., Gordon D.A., Ogryzlo M.A., McPhedran R.S.) (1.973) (93); (Paso M., Pou A., Casademont M. y col.) (1.984) (94); (Sorin S., Askari A., Moskowitz R.) (1.979) (95).

8.5. Manifestaciones Musculares.-

El aparato muscular puede llegar a verse afectado en el curso de

una Espondilitis Anquilosante. Así, diferentes autores han constatado una disminución de la excitabilidad de los músculos. Se han descrito también anomalías electromiográficas de tipo miogeno. Hecho particular es que, en ausencia de alteración articular periférica, aparezcan a distancia del raquis (interoseos, cuádriceps) y se acompañen a menudo de anomalías histológicas y enzimáticas. A título excepcional se ha señalado también un síndrome miasténico (78).

8.6. Manifestaciones Cutaneas.-

Florentin y Louyot (1.954)(96) han señalado con frecuencia un espesamiento de la piel dorsal en los espondilíticos, correspondiendo a una verdadera esclerosis de la dermis, con desaparición irregular y progresiva de la hipodermis y del retículo elástico superficial. Tales constataciones tienen interés sobre todo para señalar la extrema difusión de las alteraciones debidas a la Espondilitis.

8.7. Manifestaciones Oseas.-

La osteoporosis es un hallazgo temprano y frecuente, de forma particular en la columna vertebral. Lo que contribuye a la susceptibilidad de estos pacientes para las fracturas vertebrales(63).

8.8. Manifestaciones Digestivas.-

La disfagia es, a veces, un síntoma revelador de espondilitis cervical. Las causas pueden deberse a una compresión directa por los sindesmofitos exuberantes, a una reacción inflamatoria de contigüidad o a un espasmo sobreañadido.

Por otra parte, ciertos estudios hablan de molestias epigástricas, estreñimiento, diarreas, vómitos, úlceras de estómago y crisis sialórricas. Aunque podemos pensar que muchas de ellas, puedan estar relacionadas con una eventual terapéutica antiinflamatoria (Perez-Gil L., Civeira F.) (1.970)(97).

8.9. Manifestaciones Otorrinolaringológicas.-

Aunque son bastante raras, por orden de frecuencia nos podemos encontrar con: Epistaxis, esclerosis del VIII par e hipoacusia (97).

SISTEMAS	MANIFESTACIONES
Cardiovascular	<ul style="list-style-type: none"> * Insuficiencia aórtica. * Insuficiencia mitral. * Pericarditis. * Alteraciones vasculares periféricas: <ul style="list-style-type: none"> - Aortitis. - Arteritis difusas. - Arteritis de Takayasu(raro). * Trastornos de la conducción: <ul style="list-style-type: none"> - Extrasistoles. - Taquicardias paroxísticas. - Fibrilación o flutter auricular - Bloqueos 1º ó 2º grado.
Pulmonar	<ul style="list-style-type: none"> * Disminución de la ventilación. * Fibrosis lobular apical-Aspergilomas.
Renal	<ul style="list-style-type: none"> * Amiloidosis secundaria. * Glomerulonefritis de Berger. * Litiasis renal. * Prostatitis crónica.
Nervioso	<ul style="list-style-type: none"> * Pseudotabes. * Paraplejas traumáticas. * Neuropatías periféricas. * Síndrome de cola de caballo. * Otros.
Muscular	<ul style="list-style-type: none"> * Disminución excitabilidad. * Anomalías electromiográficas. * Síndrome miasténico
Piel	<ul style="list-style-type: none"> * Espesamiento (piel dorsal). * Desaparición irregular de hipodermis y del retículo elástico superficial.
Oseo	<ul style="list-style-type: none"> * Osteoporosis.
Digestivo	<ul style="list-style-type: none"> * Disfagias.
O.R.L.	<ul style="list-style-type: none"> * Epístaxis. * Esclerosis VIII par. * Hipoacusia.

TABLA II.- Distintas manifestaciones de la Espondilitis.

9. PRESENTACION CLINICA.-

La presentación clínica clásica de la Espondilitis Anquilosante suele verse en varones alrededor de los 27 años, más comunmente entre los 15 y los 40 años; aunque el 10% de los pacientes desarrollan sus primeros síntomas antes de la pubertad (Mason R.M., Murray R.S., Oates J.K., Young A.C.)(1.958)(98).

El comienzo suele ser insidioso en el 80% de los casos pero a veces, existen desde el primer examen signos de artropatía ascendente del raquis. Este comienzo insidioso hace que frecuentemente se retrase el diagnóstico entre 2 y 8 o más años. Siendo para A. de la Peña y M. de la Prada, 1.974,(99),de unos 8'5 años.

9.1. Periodo de Comienzo.-

El primer síntoma más habitual, así como su manifestación más característica en la Espondilitis Anquilosante, es la lumbalgia. Este dolor lumbar y la rigidez inicial de la espalda que es intermitente o persistente, son más importante por las mañanas al levantarse, y aumentan por la inactividad física y las variaciones climáticas. El dolor se alivia típicamente con el ejercicio. El paciente describe con frecuencia la necesidad de levantarse de la cama para pasear, con objeto de hallar alivio.

El dolor puede presentarse también en las nalgas y caderas, y en ocasiones se puede irradiar a los muslos, simulando ciática. Al comienzo, el dolor y la fatiga son episódicos, limitandose la duración de cada brote a unos pocos días. Con menos frecuencia, los primeros síntomas son

incluso más breves y consisten en molestias agudas y fugaces en nalgas, caderas y región lumbar. Pueden desencadenarse por movimientos de torsión, sacudidas y tos o estornudos, pero a veces se pueden presentar espontáneamente.

Ocasionalmente pueden presentarse otras formas de comienzo menos frecuente. Así podemos encontrarnos el dolor torácico, donde el paciente puede quejarse de dolor y rigidez de la columna torácica, cuello u hombro. La participación torácica debida a la inflamación que existe en las articulaciones manubrio-esternales y esterno-claviculares, son otra causa de dolor en la parte anterior del torax, que simula dolores de origen cardíaco, trastornos esofágicos o enfermedades del mediastino (Good A.E.)(1.963)(100).

Aproximadamente en el 15% de los enfermos el primer síntoma se localiza en una o más articulaciones periféricas, generalmente rodilla y tobillo. Esta presentación se da frecuentemente en la Espondilitis Anquilosante Juvenil. Cuando la afectación es de cadera, tenemos la principal causa de incapacidad en la Espondilitis. Puede aparecer también dolor en los puntos de inserción tendinosa, particularmente en los talones, anillo pélvico y tuberosidad isquiática, como consecuencia de las entesopatías (72),(Sharp J.)(1965)(101).

Otras formas menos usuales de presentación incluyen iritis recidivantes, fiebre de origen desconocido, lumbago agudo, artritis de articulaciones pequeñas y artritis temporomandibular (Davidson C., Wojtulewski J., Bacon P.)(1.975)(102).

9.2. Periodo de Estado. Signos Físicos.-

El paciente puede presentar al principio de su enfermedad minimos o pocos signos físicos. Pero más o menos tarde, va perdiendo su movilidad y aptitudes fisiológicas. Desaparece la lordosis fisiológica lumbar, aumenta la cifosis torácica y se afecta la columna cervical, llegando a una progresiva limitación e inclinación hacia adelante de la columna cervical. (Menkes C., Kahan A., Feldman J y Col.)(1.983)(103). Esta afectación de la columna cervical podemos observarla mediante la prueba de Flèche (Tabla III).

Al principio, la rigidez vertebral suele ser debida al espasmo de los músculos paravertebrales asociado con la artritis inflamatoria de las articulaciones apofisarias. Sin embargo más tarde sobreviene la anquilosis fibrosa y eventualmente ósea, produciendo la rigidez típica de la "espalda de madera".

Esta flexión se puede medir mediante la prueba de Schober y la distancia mano-suelo o dedo-suelo (Tabla III), aunque esta última se ha dejado de realizar; ya que si el paciente tiene una buena amplitud de caderas puede alcanzar el suelo con facilidad, a pesar de una rigidez vertebral intensa.

En enfermos en los que se sospecha una Espondilitis Anquilosante, la medición de las flexiones vertebrales laterales y de la extensión puede ser realizada, asi mismo, usando métodos clínicos objetivos (Loebl W.Y.)(1.967)(104).

En estadios más avanzados se observa algunas veces durante la

flexión lateral el "signo de la cuerda del arco" (en los individuos normales, durante la flexión lateral los músculos prevertebrales se relajan en el lado concavo y se contraen en el lado convexo vertebral). En la Espondilitis Anquilosante este patrón se invierte y los músculos del lado concavo aparecen fuertemente contracturados, como la cuerda de un arco (Moll J.M.H., Lynage S.P., Wrigth V.)(1.972)(105), (Durrigl T. Mazulic L., Androic A., Vitaus M.)(1.965)(106).

La expansión torácica se reduce relativamente pronto en la Espondilitis Anquilosante. Es importante tener en cuenta que la amplitud disminuye normalmente con la edad y también que la expansión en los varones supera a la de las mujeres. Otra manifestación de la expansión torácica de la Espondilitis Anquilosante, relativamente frecuente, pero a menudo no apreciada es una fase inspiratoria en sacudidas, que contrasta con el movimiento suave e ininterrumpido en la inspiración de individuos normales. Por lo cual, cuando se mide esta en pacientes espondilíticos, es importante que estos se tomen todo el tiempo que sea preciso para alcanzar su máximo inspiratorio (Moll J.M.H., Wrigth V.)(1.972)(107).

Otras fuente de errores procede de la reducción, frecuentemente considerable, de la movilidad torácica de un enfermo del que se sospecha una Espondilitis Anquilosante, dado que en ella, aun cuando la rigidez torácica es completa existe una movilidad diafragmática razonable e incluso aumentada, en contraste con el patrón que se observa en las enfermedades respiratorias crónicas, en las que tanto el movimiento torácico como los movimientos diafragmáticos, son mínimos.

En 1.975, J.M.H. Moll(108) describe el índice espondilítico, que viene reflejado por el cociente:

Expansión torácica

Excursión del diafragma+"distensión" abdominal

Este índice se basa en la disminución de la expansión torácica y en el incremento de los movimientos diafragmáticos y abdominales en la Espondilitis Anquilosante. Se encontró que el 92% de los espondilíticos presentaban un índice inferior a 0'7, contrastando con los controles, en los cuales el 80% presentaban un índice superior a 0'7.

Hemos de tener en cuenta, por otro lado, la importancia del dolor a la distensión de las articulaciones sacroilíacas. Éste se puede provocar de distintas formas: por compresión lateral de la pelvis, por maniobras de separación y aproximación (signo de Gaeuslen, prueba de Yates, etc.) (Ver tabla III) (Neustad D.H.) (1.977) (109).

La enfermedad progresa en el tiempo y se desarrolla una frecuencia típica de acontecimientos durante años, que refleja la progresión de la fusión de las articulaciones axiales centrales y periféricas. Así la Espondilitis Anquilosante ya instaurada evoluciona lentamente durante 10 a 20 años con brotes agudos y remisiones en periodos alternativos. La Anquilosis de la columna puede quedar limitada a una determinada región de ésta, o en casos extremos puede encontrarse totalmente fusionada y en posición de flexión. Similar anquilosis puede instaurarse en hombros y caderas. Todo esto conlleva a la característica postura de los estadios avanzados de la enfermedad, donde la deformidad vertebral puede recordar un signo de interrogación o una zeta y el enfermo tiene problemas para mirar hacia adelante.

Con otras características evolucionan las formas femeninas que

cursan con un predominio de artropatías periféricas, fundamentalmente de caderas, y afectación de la columna cervical. Su curso suele ser más lento, más benigno y tener menos complicaciones intercurrentes. Por otra parte, el embarazo no parece modificar el curso de la enfermedad (Hill H., Hill A., Bodmer J.)(1.976)(110); (Ostensen M., Romberg O., Husby G.)(1.982)(111).

PRUEBA	MÉTODO	RESULTADO
Occipucio a la pared (Flèche)	El paciente coloca los talones y la espalda contra la pared y trata de tocar la pared con la nuca (sin levantar el mentón por encima del nivel normal).	La incapacidad de tocar la pared con la cabeza sugiere un daño cervical. Se mide la distancia desde el occipucio a la pared.
Dedos al piso (flexión hacia adelante)	El paciente se inclina hacia adelante, con las rodillas derechas, y se mide la distancia entre la punta de los dedos y el piso.	La incapacidad de tocar los dedos de los pies es evidencia de una enfermedad lumbar temprana.
Prueba de Schober	Hacer una marca en la columna a nivel de L5. Luego hacer otra 10 cm por encima con el paciente de pie. Luego el paciente se inclina maximamente hacia adelante y se mide la distancia entre marcas.	Un aumento menor de 5 cm indica un daño lumbar de instauración temprana.
Expansión del pecho	Medir expansión máxima en la línea de los pezones.	Una medida inferior a 5 cm indica daño costovertebral temprano.
Compresión sacroilíaca	Hacer compresión directa sobre las articulaciones sacroilíacas.	El dolor a la presión sugiere daño sacroilíaco.
Signo de Gaenslen	Maniobrar para tensionar los sacroilíacos.	Produce dolor sacroilíaco.
Prueba de Yates	Presionar rodilla con la cadera en flexión máxima sobre un plano duro lumbar.	Dolor selectivo en la articulación sacroilíaca.

TABLA III.- Examen clínico para la Espondilitis Anquilosante.

10. HALLAZGOS RADIOLÓGICOS.-

El estudio radiográfico de los pacientes es fundamental para el correcto diagnóstico de la enfermedad. El aspecto radiológico de las lesiones de la Espondilitis Anquilosante es muy característico, sobre todo cuando está en estadio avanzado. Las lesiones asientan sobre todo en el esqueleto axial: articulaciones sacroilíacas, vertebrales, etc.; aunque se pueden encontrar lesiones en articulaciones periféricas y sobre todo en caderas.

10.1. Articulación Sacroilíaca.-

La sacroileitis es el rasgo principal en el diagnóstico de la Espondilitis Anquilosante. Su aparición, aunque en un inicio pueda haber asimetría, suele ser simétrica y bilateral (Dilsen N., McWewn C., Poppel M. y col.)(1.962)(112).

Los cambios aparecen en la porción sinovial de la articulación, de forma más intensa en los dos tercios inferiores de la misma, y se afecta más el cartilago ilíaco de la articulación que el sacro. Al comienzo aparece como un proceso destructivo en zonas aisladas y que después es sustituido por una anquilosis completa.

Una de las alteraciones más tempranas es la borrosidad de la porción inferior de la articulación sacro-ilíaca, lo que se puede deber a una descalcificación localizada. Se ve más definida la línea cortical subcondral en el lado ilíaco de la articulación, y la hendidura articular puede aparecer más amplia de lo habitual (seudoensanchamiento).

Posteriormente aparecen erosiones en sacabocados, variables en tamaño y en número. Los bordes de la superficie se tornan irregulares y mellados, apareciendo paralelamente una esclerosis de la articulación más acentuada en el lado ilíaco. Eventualmente, en los estadios finales de la sacroileítis, aparece una fusión ósea en forma de puente con desaparición completa del espacio articular; lo que se ha descrito, en ocasiones, como "articulación fantasma".(Riley M.J., Ansell B.M., Bywaters E.G.L.)(1.971) (113); (Dequeker J., Goddeeris T., Walravens M.)(1.978)(114).

Para una más correcta diferenciación del diagnóstico en estas articulaciones, se han creado una serie de estadios evolutivos:

Estadio I: Sospechoso, hay minimas alteraciones en la articulación osteoporosis del hueso subyacente.

Estadio II: Hay reabsorción ósea subcondral, alteración de los contornos óseos con pérdida de nitidez; la interlinea puede aparecer ensanchada (pseudoensanchamiento).

Estadio III: La esclerosis ósea afecta al hueso ilíaco y sacro, se producen erosiones y lesiones condensantes, los bordes de la articulación aparecen dentados en "sello de correos", mientras que la interlinea se encuentra disminuida.

Estadio IV: La interlinea sacroilíaca desaparece, los puentes óseos invaden la articulación, se constituye una articulación con anquilosis ósea.

10.2. Columna Vertebral.-

En relación con el diagnóstico, estas alteraciones son menos importantes que las anteriores, ya que se producen con posterioridad a las lesiones iniciales de la sacroileitis. Las anomalías radiográficas de la columna pueden aparecer en las articulaciones discovertebrales, apofisarias, costovertebrales, atlantoaxial y ligamentos posteriores.

Los cambios más tempranos se desarrollan habitualmente en la unión toraco-lumbar y vienen motivados por desmineralización de los cuerpos vertebrales, y su reparación con hueso nuevo dá como resultado la pérdida de la concavidad normal de la superficie de la vértebra adyacente creandose un contorno cuadrado en la proyección lateral y se denomina "vértebra cuadrada".

La condritis vertebral y la osteitis subcondral adyacente, que van seguidas de fibrosis y osificación, conducen al desarrollo de crecimientos óseos verticales que se extienden y cruzan los discos intervertebrales adyacentes, se denominan "sindesmofitos". Estos sindesmofitos debemos distinguirlos de los osteofitos (ver tabla IV en página siguiente)(113).

Las localizaciones más típicas de los sindesmofitos estan en el lado anterior y lateral de la columna dorsolumbar y menos en el lado posterior. Estos puentes del espacio discal fusionan los márgenes de las vértebras. En la fase terminal de la enfermedad la extensión de los sindesmofitos produce la rigidez y el contorno ondulado de la columna vertebral, lo que se denomina "columna en caña de bambú".

Mediante discografia o biopsias discales, se ha demostrado que el

OSTEOFITO	SINDESMOFITO
<p>1.- Se asocia con pinzamiento del disco.</p> <p>2.- Excrecencia ósea marginal y horizontal, que asienta en el hueso subperióstico.</p> <p>3.- La base se sobrepone contra el disco en protusión.</p>	<p>1.- Ausencia de pinzamiento o protusión discal.</p> <p>2.- Excrecencia vertical o puente óseo, en la capa externa del anillo fibroso.</p> <p>3.- Finalmente puede formar un puente entre un cuerpo vertebral y el siguiente.</p>

TABLA IV.- Diferenciación entre el osteofito y el sindesmófito. (113)

pinzamiento del disco intervertebral se debe, probablemente a que este se afecta por el proceso espondilítico más que por la degeneración y, en algunos casos, las alteraciones discales inflamatorias pueden evolucionar hasta la destrucción masiva de los cuerpos vertebrales adyacentes (Cawley M., Chalmers J.M., Ball J.)(1.971)(115).

10.3. Articulaciones Periféricas.-

La afectación de las articulaciones periféricas en la Espondilitis Anquilosante se parece en principio a las de la artritis reumatoide; sin embargo en la Espondilitis Anquilosante hay menor tendencia a la erosión articular, aunque existe mayor tendencia a la anquilosis debido a la neoformación ósea proliferativa en los tejidos periarticulares.

10.4. Otras alteraciones.-

En áreas distintas de la columna y también en las articulaciones periféricas podemos encontrar diversas alteraciones radiológicas, que son entre otras: Erosiones, esclerosis y anquilosis de las articulaciones cartilaginosas (Sinfisis del pubis, articulaciones costoesternales y manubrio esternal), osificación de los ligamentos sacrotuberosos, sacro-espinosos, ilio-lumbares, coracoclaviculares y otros. También los de las fascias y tendón de Aquiles, lo que conduce a la aparición de rebordes óseos proliferativos y espículas en forma de espolón(Lopez J. Rivera J., Padrón M. y Col.)(1.984)(116).

Estos espolones de la Espondilitis Anquilosante suelen ser menos borrosos y menos exuberantes que los de la enfermedad de Reiter, además son menos frecuentes que los de la artritis reumatoide (112).

10.5. Osteoporosis.

Este signo suele ser considerado relativamente tardío dentro de la Espondilitis y cuando realiza su aparición de forma precoz nos indica mal pronóstico (Forestier J., Jackeline F., Rotes Querol J.)(1.951)(117).

10.6. Pruebas Complementarias a la Radiología.-

Las articulaciones sacroilíacas han sido estudiadas mediante radiografía estandar, termografía infrarroja, escintigrafía por radionúclidos y tomografía axial computarizada.

La termografía infrarroja no se ha encontrado más eficaz para el diagnóstico de la sacroileitis.

La escintigrafía por radionúclido se ha visto que en general es más sensible pero a la vez, más inespecífica que la radiografía. Su uso está indicado en pacientes con historia reciente de enfermedad en que las radiografías son normales. El aumento de la acumulación de los radionúclidos en la columna y en las articulaciones periféricas tiene lugar en pacientes con larga evolución de la enfermedad, y sobre todo en las fases activas de la misma. Si la enfermedad progresa a la anquilosis y fusión ósea los radionúclidos se pueden volver normales. De forma cuantitativa, la escintigrafía se ha observado poco discriminatoria para la diferenciación de los pacientes con Espondilitis Anquilosante.(Namey T., McIntyre J., Buse M.)(1.977)(118); (Goldberg R., Genaut H., Shinshak R.)(1.978)(119).

La tomografía axial computarizada de las articulaciones sacro-

ilíacas, ha sido introducida para poder evaluar las alteraciones de la articulación y disminuir el riesgo de la irradiación gonadal. NO obstante su uso se ha restringido a pacientes que tienen radiografías normales, y alto riesgo de Espondilitis Anquilosante. Sus resultados no revelan anormalidades manifiestas cuando las radiografías clásicas eran normales. (Kozin F., Carrera G., Ryan L.)(1.981)(120); (Figuls R., Casademont M., Dauder A. y cols.)(1.984)(121).

11. DATOS DE LABORATORIO.-

Estos datos no aportan utilidad para un diagnóstico de certeza de la Espondilitis Anquilosante.

La determinación más específica aunque no traduce la presencia de la enfermedad es la positividad del HLA-B27, y por esta razón no es un criterio diagnóstico de la Espondilitis Anquilosante. Por otro lado la prueba es cara y en aplicación como método de "detección primaria" debe limitarse a investigaciones epidemiológicas; convendría su práctica en el paciente ocasional que no tiene los signos radiográficos diagnósticos de sacroileitis pero que cumplen los criterios clínicos para el diagnóstico de la enfermedad.(50).

Del 90 al 95% de los individuos de raza caucásica con Espondilitis Anquilosante son B27 positivos, en contraste con solo el 6 al 9% de los sujetos normales. Con excepción de la iritis aguda, que aparece con mayor frecuencia en individuos HLA-B27 positivos, no se han señalado diferencias clínicas entre pacientes con antígeno B27 y los que no lo tienen. (Khan M.A., Kushner I., Braun W.E.)(1.976)(122).

Hoy en día podemos detectar este antígeno por medio de anticuerpos monoclonales específicos del HLA-B27 e incluso HLA-B7. (Ellis S.A., Taylor C., Mc Michael A.)(1.982)(123); (Grumet C., Fendly B., Engleman E.)(1981)(124); (Grumet F.C., Fendley B., Fish L.)(1.982)(125).

La velocidad de sedimentación está elevada en el 80% de los casos en las fases precoces de la enfermedad, pero no se condiciona con la actividad de la enfermedad, su progresión o su respuesta al tratamiento.

(Kendall M., Lawrence D., Schuttleworth D.)(1.973)(126).

En casos graves se observa anemia de mediana intensidad que es normalmente de carácter normocítico y normocromo. El recuento de los leucocitos en sangre periférica es normal.(126).

La serología reumática (ASLO, Waler-Rose, Proteína C reactiva) es negativa y ocasionalmente son positivas, pero entonces -salvo la proteína C que su elevación es más frecuente- su incidencia no suele exceder de la frecuencia encontrada en la población general.(126).

Discreto incremento de las inmunoglobulinas, fundamentalmente de la IgA. (Cowling P., Ebringer R., Ebringer A.)(1.980)(127); (Kinsella T. D., Espinoza L., Vasey F.B.)(1.975)(128).

Antiglobulinas de la clase IgG(7s) en el suero.(Arana R.M., Vega M.T. de la, Porrini A. y cols.)(1.975)(129).

Elevación del complemento, sobre todo la fracción C3.(Brinch L., Vinje O., Teisberg P.)(1.982)(130).

Ligero aumento de la enzima creatin-fosfoquinasa (CPK). (Calin A.)(1.975)(131).

Aumento del nivel de la apoproteína A-I (Apo A-I).(Lience E., Joven J., Rubies-Prat J., Ras M.R., Figera M. de la, Masden S.)(1.984)(132); (Joven J.)(1.984)(133).

Otras pruebas indican que la fosfatasa alcalina está aumentada, lo

que refleja el proceso de osteitis. El calcio y el fósforo son normales. El factor reumatoideo y los anticuerpos antinucleares son negativos. (Dixon J., Bird H., Wrigth V.)(1.981)(134).

El liquido sinovial contiene un número moderado de leucocitos mononucleares y se han descrito niveles elevados del complemento, en forma semejante a lo observado en el Reiter. (Pekin T.J., Malinin T.L. Zvaiffler N.J.)(1.967)(135); (Kendall M.J., Farr M.,Meynell M.J. y cols.)(1.973)(136).

En la tercera parte de los sujetos con Espondilitis Anquilosante se ha observado incremento de las proteínas del liquido cefalorraquideo, con mayor frecuencia entre los que suelen tener dorsalgias intensas o dolor que irradia a los muslos.(Ludwig A., Short C.,Bauer W.)(1943)(137).

Se han realizado numerosos estudios para un intento de tener pruebas más objetivas en el diagnóstico de certeza de la Espondilitis Anquilosante. Actualmente podemos destacar las tres pruebas siguientes para un más correcto diagnóstico de la enfermedad:

- Elevación de la beta-2-microglobulina: Esta es una proteína de alto peso molecular identificada en las cadenas ligeras del HLA. Sus niveles séricos pueden aumentar en casos de función renal alterada, enfermedades neoplásicas y algunas enfermedades del tejido conectivo. También se sabe que esta proteína tiene un efecto inhibitor de las células T y una acción estimuladora para las células B.

En pacientes con Espondilitis se ha observado aumento

de este marcador en el 60% de los pacientes frente a niveles séricos estables en individuos normales. (Curry R., Thoen J., Shelborne Ch. y cols.)(1.982)(138).

- Detección de complejos inmunes: Muchos son los estudios hechos para comprobar si existen inmunocomplejos circulantes en el suero de pacientes espondilíticos. Los resultados indican su presencia y también que se encuentran en mayor concentración en los que padecen la enfermedad de forma severa; y que se han visto que son IgG antiglobulina, los cuales pueden activar el sistema de complemento. (Corrigan V., Panayi G., Unger A., y cols.)(1.978)(139).

- Anormalidades de las subpoblaciones linfocíticas: Los estudios realizados a este respecto en sangre periférica y en valores absolutos no nos han demostrado diferencias estadísticamente significativas, pero el porcentaje de linfocitos T totales está marcadamente disminuido en individuos HLA-B27 positivos. Esta diferencia parece estar fundamentada en un incremento de las células nulas y un aumento de la Ig de superficie Fc-receptor. El significado del descenso del cociente de células T pueden jugar un cierto papel en la inmunopatogenia de la Espondilitis Anquilosante. (Fan P.T., Clements P., Yu D., Opelz G., Bluestone R.)(1.977)(140); (Vinje O., Dobloug J., Forre O., Moller P.)(1.982)(141).

12. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL.-

Son múltiples los procesos que pueden determinar cuadros similares a los de la Espondilitis Anquilosante siendo, de ellos, los más importantes las otras artropatías seronegativas.

a) En conjunto los signos de tipo clínico y radiológico de la Espondilitis Anquilosante son indistinguibles de los de las espondilitis de otras artropatías seronegativas, tales como la artritis psoriásica, la enfermedad de Reiter y las artritis que cursan con enteropatías de tipo inflamatorio. (Brewerton D.A., Caffrey M., Nicholls A., Walters D., Oates D.C.O.)(1.973)(142).

Aún así, basandonos en la aplicación de los criterios de esta enfermedad y en estudios sistemáticos realizados por distintos autores: Mc Ewen C., y cols.(1.971)(143);(Cliff J.M.(1.971)(144) y Bywaters E.G.L. y Dixon A.(1.965)(145), podemos realizar un diagnóstico diferencial al basarnos en las características esquematizadas en la tabla V de la página siguiente.

b) También debemos plantearnos el diagnóstico diferencial con otras enfermedades que causan dolor en la zona baja del dorso, como la enfermedad articular degenerativa, la osteoporosis, la fibromialgia, la discopatía degenerativa, traumatismos de tejidos blandos y tumores.

Aquí el interrogatorio y los datos físicos de la Espondilitis Anquilosante nos permiten el diagnóstico diferencial. En este sentido abogan los estudios realizados por Calin A., Porta J., Schirman D. y cols. en 1.976 (146), que pudieron diferenciar fácilmente los individuos

	ESPONDILITIS ANQUILOSANTE	ARTRITIS ENTEROPÁTICA	ARTROPATIA PSORIÁSICA	SINDROME DE REITER
* <u>Espondilitis Sacroileitis</u>	Siempre aparece en los comienzos del curso de la enfermedad.	Aparece (20%)	Aparece(20%) regularmente en fecha tardía.	Aparece en un 20% de manera tardía.
Simetría	Simétrica.	Simétrica.	A menudo simétrica.	A menudo simétrica.
Posición sindesmofito	Anillo fibroso (tipo marginal).	Anillo fibroso (tipo marginal).	Anillo fibroso y ligamentos exteriores (no marginales).	Anillo fiso y ligamentos exteriores (no marginales).
* <u>Artritis periférica: Sitios característicos</u>	Grandes articulaciones y extremidades inferiores.	Grandes articulaciones.	Articulaciones grandes y pequeñas de las extremidades superiores.	Articulaciones pequeñas y grandes de las extr. inferiores
Enfermedad irreversible	Es común el ataque de caderas y hombros	Cadera y hombros con sacroileitis.	Puede aparecer en cualquier articulación periférica.	Puede aparecer en cualquier articulación periférica.
* <u>Periostitis:</u>				
Pelvis	Frecuente	Ocurre	Ocurre	Ocurre
Hueso largo	No señalada	Rara	Ocurre	Ocurre
Calcáneo	Frecuente	No señalada	Ocurre	Muy frecuente.
* <u>M. Extraesqueléticas:</u>				
L. Cutánea	Ninguna	Ocurre, inespecífica.	Específica	A menudo específica
Uveitis	Ocurre (25%).	Ocurre (8%).	Ocurre	Frecuente
Uretritis no especf.	Ninguna	Ninguna	Ninguna	En curso de la enfermedad.
Aortitis	Ocurre	Rara	Ocurre	Ocurre
Fibrosis P.	Ocurre	No se ha señalado.	No se ha señalado.	No se ha señalado.

TABLA V: Diagnóstico diferencial con las Artropatias Seronegativas.

con Espondilitis Anquilosante de otros pacientes con dorsalgias por sus respuestas a un cuestionario. Cinco respuestas positivas pueden sostener el diagnóstico de Espondilitis y estas son:

1. Edad de comienzo por debajo de los 40 años.
2. Comienzo insidioso.
3. Duración de más de tres meses del dolor lumbar.
4. Asociación con rigidez matinal.
5. Mejora con el ejercicio.

c) La espondilosis hiperostótica senil benigna o enfermedad de Forestier que aunque puede originar ocasionalmente dificultades para el diagnóstico -en especial si la formación de hueso nuevo hipertrófico periespinal es extensa y uniforme (3)- podemos diferenciarla basandonos en sus características clínicas y radiológicas; lo que exponemos en la tabla VI de la página siguiente.

d) Se ha discutido si la osteitis condensante del ilíaco, que es una esclerosis asintomática del hueso subcondral ilíaco en mujeres que han tenido hijos representa una variante de la Espondilitis Anquilosante en las mujeres, a pesar de que en ellas la esclerosis ósea densa aparece solo en el lado ilíaco y no ataca a la propia articulación sacroilíaca (Julkunen H., Rokkaner P.)(1.969)(147).

Posteriormente, se comparó con la Espondilitis Anquilosante y se apreció que las personas que padecían osteitis condensante del ilíaco tenían un curso más benigno y que solo el 8% mostraban un B27 positivo contra el 90% en el grupo testigo de mujeres con Espondilitis. Lo que tiende a la exclusión de la osteitis condensante del ilíaco como variedad

CARACTERÍSTICAS	HIPEROSTOSIS ANQUILOSANTE	ESPONDILITIS ANQUILOSANTE
Edad	Personas de edad avanzada	Adolescentes y adultos jóvenes.
Dolor	Dolor dorsolumbar ligero. Rara vez dolor radicular.	Dolor nocturno al comienzo; con frecuencia dolor torácico, lumbar y ciático
Posición	Normal o ligera cifosis.	Cifosis acentuada en el 60% de los enfermos.
Rigidez vertebral.	Ligera rigidez de la columna dorsal; movilidad normal de la columna lumbar y cervical.	Rigidez lumbar de progresión ascendente que conduce a la rigidez completa de la columna.
Extensión torácica	Según la edad.	Disminuye de forma progresiva.
Incapacidad	Moderada	Variable y, en ocasiones, considerable.
V.S.G.	Normal.	Elevada en el 75% de los casos.
Cuerpos vertebrales.	Excrecencias abultadas y continuas en las proyecciones lateral y oblicua, que se extienden a lo largo de los cuerpos vertebrales. No osteoporosis	Estadio inicial de rarefacción en los ángulos vertebrales; cuadratura de las vértebras; sindesmofitos en proyección AP. Osteoporosis.
Articulaciones apofisarias.	Normales	Espacio articular parcial o totalmente obliterado.
Articulaciones sacroiliacas.	Normales.	Alteraciones erosivas bilaterales que conducen a menudo a la desaparición del espacio.

TABLA VI.- Diagnóstico diferencial entre la Espondilitis Anquilosante y la Hiperostosis Anquilosante o enfermedad de Forestier.

de Espondilitis Anquilosante.

e) La enfermedad inflamatoria pelviana en mujeres, o los síndromes de tensión premenstrual con dolor irradiado, puede excluirse normalmente gracias a una historia y a una exploración meticulosa.

f) La osteitis del pubis, es un trastorno esclerosante erosivo de la sínfisis del pubis que se observa en mujeres que han sido sometidas a cirugía pelviana o urológica. En estos casos el diagnóstico diferencial nos lo da la no participación esquelética en otras localizaciones.

g) La enfermedad de Paget puede afectar al hueso adyacente a las articulaciones sacroilíacas y simular, por consiguiente, una Espondilitis Anquilosante. Las alteraciones radiográficas características en otras localizaciones, los aumentos de la fosfatasa alcalina sérica y de la excreción urinaria de hidroxiprolina conducen al diagnóstico.

Existe la posibilidad de que a medida que mejoren nuestros medios diagnósticos y conozcamos mejor su patogenia disminuirá la proporción de los casos de verdadera Espondilitis Anquilosante idiopática, en favor de la enfermedad secundaria. En base a esto, Jayson y Bouchier(148), en un estudio realizado en el año 1.968 con 33 individuos observaron que 6 de ellos(18%) tenían colitis ulcerosa, el diagnóstico fué de tipo radiológico, pues los síntomas a menudo no aparecieron.

13. TRATAMIENTO.-

En la actualidad no tenemos terapéutica específica ni curación para la Espondilitis Anquilosante. Los objetivos básicos del tratamiento tienen como finalidad el control del dolor, el mantener un grado máximo de movilidad esquelética, prevenir el avance natural de la inmovilidad y de una contractura creciente, y facilitar al paciente una vida todo lo más normal que sea posible en el marco de su entorno sociolaboral.

Para poder alcanzar estos objetivos contamos con el siguiente programa:

1. Fisioterapia.
2. Medicación.
3. Radioterapia.
4. Cirugía.

13.1. Fisioterapia.-

La prevención de la deformidad y el mantenimiento de un ángulo óptimo de movimiento, libre de dolor, tanto en la columna como en las articulaciones periféricas requiere, inevitablemente, un programa continuo de fisioterapia.

El ejercicio se usa para reforzar los grupos musculares que se oponen a la dirección de las deformidades potenciales resistentes, para así dar mayor fuerza a los grupos extensores que a los flexores, se deben hacer:

Ejercicios respiratorios para estimular la respiración apical,

costal y diafragmática.

Contracciones musculares estáticas (isométricas) para fortalecer cuádriceps, glúteos, músculos abdominales y romboides.

Decúbito prono en la cama o en el suelo, para evitar la deformidad de la cadera en flexión.

Movimientos del cuello y de los hombros.

Ejercicios de los brazos, con especial aplicación a los codos.

Mantener una disciplina postural: posiciones erectas al andar, al estar de pie y al estar sentado.

Se deben alentar los deportes naturales, que faciliten la extensión de la columna y el movimiento de las articulaciones proximales, como la marcha y la natación, en cambio se desaconseja el ciclismo.

La cama debe ser dura ya sea con un colchón firme o con una tabla, no tener almohada o solo una almohada muy pequeña, para de esta forma prevenir una flexión indebida de cualquier parte de la columna.

13.2. Medicación.-

Hasta la fecha no hay pruebas claras de que alguna de las drogas empleadas en el tratamiento de la Espondilitis Anquilosante influya en el curso natural de la enfermedad, pero al menos conseguimos aliviar el dolor la inflamación y la rigidez; con objeto de mantener la postura y permitir

la realización de un programa progresivo de ejercicios.

Los fármacos más usados son los antiinflamatorios no esteroideos. (Simón L., Mills J.)(1.980)(149); (Huskisson E.)(1.984)(150).

Entre ellos está la fenilbutazona, que es útil a dosis de 100 a 300 mg por día. Pero como más utilidad reporta es a dosis de 400 mg en 2-3 tomas, aunque tiene un gran potencial de efectos secundarios que son los siguientes por orden de menor a mayor importancia: dispesia, ulceraciones bucales, retención de líquidos, agranulocitosis y anemia aplásica; estas dos últimas están en relación con la duración del tratamiento y la edad del paciente (Fowler P.D.)(1.967)(151), por lo que se recomienda un recuento sanguíneo completo cada cuatro o seis semanas para los pacientes sometidos a un tratamiento largo (6). Parece ser que la fenilbutazona actúa inhibiendo la formación de sindesmositos. También hemos de tener en cuenta que de por sí esta contraindicada en pacientes con procesos renales, cardíacos o con úlcera péptica.

La indometacina quizás sea hoy en día el fármaco de elección. Suele prescribirse en cápsulas de 25 mg cada 6 horas, complementada a veces con un supositorio de 50 mg por la noche para aliviar la rigidez matutina. (Godfrey R.G., Calabro J.J., Mills D., Maltz B.A.)(1.972)(152).

Los efectos secundarios de la indometacina incluyen cefaleas, mareos, náuseas, sensación de desmayo y embriaguez y erupciones cutáneas. Generalmente es bien tolerada e incluso los efectos secundarios -incluso los de mayor frecuencia, como cefaleas y mareos- suelen desaparecer al continuar con el tratamiento. (Jajic I., Nekora B.A., Chadri H.A.)(1.982)(153).

Otros antiinflamatorios no esteroideos como el flurbiprofen, el naproxen, el ibuprofen, el ketoprofen, el dicoflenac o el sulindac pueden ser beneficiosos, aunque no se hayan mostrado más eficaces (Simon L., Mills J.)(1.980)(154). Aunque en un estudio sobre el naproxen, a dosis de 500 mg/día realizado en el año 1.973 por Hill y Hill (155) con 30 pacientes, 22 de estos pacientes consideraron que esta medicación era igual o superior al tratamiento anterior (incluyendo fenilbutazona e incluso indometacina).

Existen otros fármacos que aunque no son usados con asiduidad en ocasiones pueden ser útiles:

Así, están los esteroides sistémicos, que pueden dar resultados cuando se usa como inyección intraarticular en casos de ataque de una o dos grandes articulaciones periféricas, pero hay que evitar su empleo sistémico a largo plazo, salvo en individuos que tengan además uveitis crónica o amiloidosis renal (Calabro J.J.)(1.968)(156). También se han usado en brotes activos de la enfermedad dosis de choque -1g/día de metilprednisolona durante 3 días (Mintz G., Enriquez R., Mercado U.) (1.981)(157).

Existen referencias de inyecciones locales y regionales de lisados proteicos con buenos resultados (Savulescu G., Fleschin D., Vescan M., Gruceanu A.)(1.977)(158).

Las sales de oro y los antipalúdicos no ofrecen buenos resultados en la Espondilitis Anquilosante, aunque sean muy eficaces en la artritis reumatoide.

13.3. Radioterapia.-

Se sabe que la radioterapia si es dirigida a la columna y a las articulaciones sacroiliacas producen una pronta respuesta sintomática en muchos casos. Pero estos tratamientos se dieron anteriormente de forma repetitiva ocasionando una dosis acumulativa de rads muy superior a los límites de seguridad, lo que indujo un incremento en la incidencia, diez veces superior al de la población general, de anemia aplásica, leucemia aguda y otros procesos (Court Brown W.M. y cols.)(1.955)(160).

El uso racional de una dosis total de 600 rads, aplicados durante una o dos exposiciones a todo el esqueleto axial, puede ser útil para controlar el dolor y la rigidez de una Espondilitis Anquilosante grave. En especial, si el paciente es incapaz de tolerar cualquier medicamento oral.

13.4. Cirugía.-

Los procedimientos quirúrgicos se reservan, habitualmente, para los pacientes con enfermedad en estadios terminales y/o que padecen deformidades dolorosas o pérdida funcional.

En especial, la sustitución total de la articulación de la cadera ha revolucionado las perspectivas para los pacientes con articulaciones fusionadas de caderas; aunque se ha hecho evidente una desalentadora tendencia a la formación postoperatoria de reanquilosis. Sin embargo, en la serie publicada por Welch y Charnley en 1.970 (161), no se produjo reanquilosis postoperatoria en ninguno de los 33 pacientes a los que le realizaron la sustitución de cadera, a pesar de que el 23'5% de estos

pacientes presentaban anquilosis de cadera en el preoperatorio.

También se han realizado sustituciones totales de rodilla, osteotomías cervicales y lumbares para aliviar la cifosis vertebral grave y resección del cóndilo de las articulaciones temporomaxilares anquilosadas donde se logra, a veces, un movimiento adecuado, con cirugía de un solo lado.

Ocasionalmente son necesarias la reducción y estabilización de la articulación atlaxoidea. Por desgracia, en estos pacientes está aumentado el riesgo de lesión de la médula espinal; y los periodos de reposo postoperatorio en cama exacerban la natural tendencia de la enfermedad a reproducir la anquilosis.

A veces, se requiere la sustitución de la válvula aórtica al producirse la insuficiencia total de ésta. Siendo el procedimiento operativo y los riesgos perioperatorios semejantes a los de otros pacientes con otro tipo de enfermedad de la válvula aórtica. Otras veces es necesario la colocación de un marcapaso para corregir el bloqueo cardíaco.

Cuando existe afectación renal y esta cursa con insuficiencia renal crónica es necesaria la hemodialisis permanente del paciente.

14. CURSO Y PRONÓSTICO.--

El curso de la Espondilitis Anquilosante es variable, pero en su mayor proporción es bastante benigno. A los 40 años de evolución de la enfermedad encontramos una supervivencia del 92%, de los cuales el 68% tenían sintomatología pero podían valerse por sí mismos, y el 32% de ellos habían progresado, de forma lenta e inexorable, hacia una fusión de las articulaciones axiales y periféricas, encontrándose autolimitados. En la mayoría de los pacientes el patrón típico de la enfermedad hace su aparición en los primeros diez años del comienzo de ésta. Entre los signos que agravan el pronóstico y la evolución tenemos: la alteración de las articulaciones periféricas (sobre todo caderas), uveítis de repetición y la aparición de aortitis (Carette S., Graham D., Little H., y cols.)(1.983)(162);(Ibero I., Fernandez-Dapica P., Gomez Reino J.)(1.984)(163);(Lopez F., Monteagudo I., Mufarrej A. y cols)(1.984)(164).

El largo tiempo del curso de la enfermedad no se ha relacionado con una mayor proporcionalidad de la mortalidad. La curva de supervivencia de la Espondilitis Anquilosante se aproxima a la de la población normal, por lo que no parece contribuir a la mortalidad.

En un estudio sobre 14.000 pacientes con Espondilitis Anquilosante se ha visto un índice de mortalidad de 1.8, lo que en la práctica se traduce por una menor expectativa de vida que en la población normal. Este exceso de mortalidad se achaca a complicaciones como: amiloidosis renal, anemia aplásica y leucemia. Otro factor importante es el aumento de mortalidad por la iatrogenia del tratamiento fundamentalmente del grupo de pacientes que han recibido radioterapia, en los que aumenta la incidencia de muerte por neoplasias hematopoyéticas y linfáticas (160).

El pronóstico de los no irradiados no difiere de la expectativa de vida media de la población, así como las formas más benignas. En cambio el grupo de pacientes con formas más severas se asocian a enfermedades intercurrentes y tratamientos agresivos, por lo que su vida media está acortada.

Por último hemos de decir que si bien la Espondilitis Anquilosante no es curable si es susceptible de rehabilitación. Y así muchos pacientes que realizan el tratamiento adecuado (programa de ejercicios) son capaces de llevar a cabo una vida relativamente normal y activa con escasas adaptaciones en su género de vida y trabajo; aunque a veces, se debe recomendar cambios profesionales, lo cual depende de las circunstancias individuales.

II. ALTERACIONES OCULARES

Las alteraciones extraarticulares de la Espondilitis Anquilosante son numerosas y variadas como vimos en el punto 8, tabla II. Dentro de ellas, las más importantes tanto por su frecuencia como por su aparición cronológica, en el curso de la enfermedad sistémica son las ALTERACIONES OCULARES.

Esta asociación de trastornos oculares y enfermedades articulares data ya de la prosa isabelina, pero fué Baillon, en 1.643, el primero que usó la denominación de "ojo reumático" (Friedman A.H., Luntz M.H., Henley W.L.)(1.985)(165).

El daño ocular en la Espondilitis Anquilosante viene representado por diversas alteraciones que pueden afectar de forma única (en su mayor parte) o asociada, y que podemos clasificar en dos grupos:

Grupo 1º.- En este grupo, cuya índole es más banal (s.c.) y que atañe a conjuntiva, córnea y esclera podemos encontrar la existencia de:

- Un síndrome seco.
- Conjuntivitis por reacción de hipersensibilidad tipo I.
- Escleritis difusa anterior (rara).

Grupo 2º.- Aquí los procesos vienen dados por una serie de fenómenos a nivel ocular que interesan de forma casi exclusiva al tracto uveal en la cámara anterior (formación que componen la coroides, cuerpo ciliar y el iris). Nos referimos a la:

- Uveitis aguda anterior.

Estos cuadros clínicos que expondremos a continuación los vemos reflejados en la tabla VII de la página siguiente.

GRUPO	LOCALIZACIÓN	PROCESOS PATOLÓGICOS
1º	Cavidad Preocular * Conjuntiva * Córnea * Esclera	- Síndrome seco. - Conjuntivitis por hipersensibilidad tipo I. - Escleritis difusa anterior.
2º	Cámara anterior: * Uvea anterior	- Uveitis aguda anterior: Lo más común. Posteriormente a veces iridociclitis. Precipitados queráticos finos. Recurrente si no ttº.

TABLA VII: Alteraciones oculares en la Espondilitis Anquilosante.

II.1. SINDROME DEL OJO SECO.-

El síndrome del ojo seco es una enfermedad multifactorial que se presenta con una elevada incidencia dentro de la población. Se caracteriza por la deficiencia o alteración de la cantidad y/o calidad de la lágrima, dando lugar a trastornos en la superficie corneo-conjuntival.

La clínica viene dada por sensación de quemazón, de dolor, de cuerpo extraño, bajo umbral para la congestión conjuntival, sensación de sequedad y acumulación de mucus en la cavidad preocular. El cuadro clínico varía desde síntomas leves cuando no hay alteraciones corneocconjuntivales hasta grados más graves como la ulceración y la perforación.

II.1.1. La película Lagrimal.-

La película lagrimal en condiciones normales baña la superficie anterior del globo ocular, tiene una estabilidad de corta duración, normalmente entre 15 y 40 segundos si impedimos el parpadeo, este tiempo se denomina "break up time" o BUT. La película se renueva de forma dinámica por cada parpadeo (Bernard J.A.) (1.986)(166).

La película lagrimal está compuesta por tres capas, que de fuera a dentro son:

- Una capa lipídica, que es la más externa en contacto con el aire, es de grosor variable con la posición de los párpados.

Gracias a esto, la película lagrimal tiene un

espesor constante sobre la córnea y una superficie óptica perfecta.

Está producida por las glándulas de Meibomio y las glándulas sebaceas y sudoriparas de los párpados.

- Una capa acuosa media, constituida por agua y electrolitos. Es la capa más gruesa de 6 a 10 micras. Procede de las glándulas principales y accesorias de Wolfring y Kraus.
- Una capa mucosa -la más interna- está compuesta por mucina y se encuentra en contacto con la superficie corneal. Se sintetiza en las células caliciformes de la conjuntiva. La mucina es un humectante natural, permite la formación sobre el epitelio corneal de una superficie hidrófila, sobre la que se puede extender el agua.

Cuando existe una reducción o ausencia de mucus, la córnea se torna hidrofóbica, lo que determina una desigual distribución de la capa acuosa sobre la superficie corneal lo que potenciaría la aparición de lesiones (Murube del Castillo I.)(1.985)(167).

II.1.2. Etiopatogenia.-

Los mecanismos que pueden dar lugar a estas alteraciones son:

- 1- Deficiencia de líquido por ausencia de secreción o hipo secreción lagrimal debido a una atrofia de las glándulas

lagrimales.

2- Deficit del mucus, por alteración de las glándulas conjuntivas y palpebrales.

3- Alteración de la superficie corneal por tracoma, herpes, portadores de lentes de contacto, etc..

De todos ellos, es el primer mecanismo el que está implicado en la producción del síndrome seco en nuestro caso.

Cuando se implanta el síndrome hay modificaciones en las proteínas lagrimales, lo que conlleva:

- Alteraciones inmunolectroforéticas de las lágrimas, que consisten en una disminución más o menos marcada de una o varias proteínas lagrimales.
- Disminución de la tasa de proteínas totales de la lágrima.
- Disminución del poder antimicrobiano de la lágrima, por estar disminuida la lisozima, lo que se puede investigar por métodos de difusión en agar (Van Bipterveld)(1.973) (168).

II.1.3. Diagnóstico.-

Se basa en la sintomatología subjetiva, el examen biomicroscópico de la córnea y conjuntiva y los test de hiposecreción lagrimal.

Los síntomas subjetivos son de inicio insidioso y están marcados por la sensación de quemazón cuerpo extraño, descamación y picazón.

En el examen biomicroscópico se debe valorar el menisco lagrimal sobre el párpado inferior que en condiciones normales mide 0'2-0'5 mm., cuando es inferior a 0'1 mm. es muy subjetivo de síndrome de ojo seco por deficit de la capa hídrica.

También hemos de valorar la superficie corneal y conjuntival en cuanto a su regularidad y a la posible presencia de filamentos o áreas deslustradas. Así mismo debe valorarse su integridad anatómica: presencia de simblefaron, pinguéculas, pterigium, etc.

Los test de hiposecreción lagrimal son varios y de desigual interes:

Test del rosa de bengala: Usado al 1 ó 2% pone de manifiesto áreas donde las células epiteliales sufren un deterioro metabólico al estar expuestas a la desecación.

Test de Schirmer I: Sirve para medir la cantidad lagrimal tanto refleja como basal.

Test de la estabilidad del film lagrimal (BUT): Nos permite conocer el grado de estabilidad de la película lagrimal. Cuando es inferior a 15 segundos pone de manifiesto la inestabilidad de la película, indicando su ruptura precoz y la aparición de áreas de desecación.

Test de calidad de las lágrimas: Estos todavía no se usan en la

práctica diaria, comprenden:

- La determinación cualitativa de la mucina -es de difícil realización-, se basa en la coloración de la mucina con PAS sobre placas de cristal.
- la biopsia conjuntival, para poder averiguar la presencia o ausencia de células caliciformes productoras de mucina;
- la dosificación de las proteínas se realiza mediante la prueba de agar lisozima, es especialmente útil para el diagnóstico. Su uso no está generalizado dado que requiere técnicas experimentales de laboratorio (Pavan-Langston) (1.984)(169).

II.1.4. Tratamiento.-

Puede ser uno de los problemas más frustrantes para el oftalmólogo ya que no existe ningún tratamiento etiológico.

Se ha recomendado la siguiente secuencia de tratamiento:

1º. Reposición lagrimal. Su función es humidificar, hidratar la córnea. Se ha recomendado el suero fisiológico, pero su uso prolongado puede producir efectos tóxicos sobre la córnea y conjuntiva por su efecto mucolítico. Los vehiculos más viscosos, como la metilcelulosa o el alcohol de polivinilo, proporcionan un contacto más prolongado con eficacia variable.

2º. Inserciones oculares. Los polimeros de disolución lenta de

de hidroxipropil metilcelulosa son eficaces a veces, dependen de la tolerancia y aceptación del paciente.

3º. Lentes de contacto blandas. Las lentes de banda hidrófila forman reservorio de lágrimas, pero han de usarse junto con lágrimas artificiales. Pueden no tolerarse, y los pacientes propensos a superinfección deben vigilarse cuidadosamente.

4º. Oclusión de los puntos lagrimales. Que puede ser transitoria con aplicación de adhesivos de cianocrilato o tapones miniaturas de teflon, o permanente por electrocauterización bajo anestesia local.

5º. Otros métodos. En algunos casos sirven de ayuda las cámaras húmedas, logradas mediante un protector oclusivo de plástico aplicado al ojo. Se han utilizado con eficacia limitada los trasplantes de conducto parotideo y las bombas mecanizadas con tubos implantados en el saco conjuntival.

II.2. QUERATOCONJUNTIVITIS ALÉRGICA.-

Es una reacción inflamatoria aguda o crónica de la conjuntiva manifestada por quemosis, ingurgitación de vasos conjuntivales y reacción conjuntival papilar.

Por lo general es una conjuntivitis bilateral recurrente, pero no simétrica. Probablemente se trate de una reacción de hipersensibilidad tipo I como sugiere la eosinofilia que le acompaña, que podemos observarla por frotis epitelial (169).

Los síntomas, al principio banales, se agravan rápidamente y vienen dados por fotofobia constante, prurito particularmente intenso y tenaz, sensación de cuerpo extraño y a menudo dolores y lagrimeo constante (Nataf R., Coscas G.)(1.977)(170).

Se observan dos formas típicas: Palpebral y Bulbar. Estas pueden estar combinadas -forma mixta- pero es raro.

- a) Forma Palpebral: Es la más frecuente y también la más característica. Las lesiones son generalmente más claras. Predominan en el párpado superior donde se limitan mayoritariamente a la conjuntiva tarsal. La mucosa está a veces hiperémica, pero más frecuentemente tiene un aspecto descolorido, como "rosa sucio". La superficie de la conjuntiva presenta nódulos sobresalientes aplanados, comparables a las papilas de la base de la lengua. Estas papilas conjuntivales están apretadas las unas contra las otras dando el aspecto de un "empedrado", cuyos elementos están separados por surcos netamente visibles. Esta es la denominada

pavimentosa, es la más habitual, en la cual las papilas que están aumentadas de volumen semejan "gruesos guijarros", hiperplásicos, de contornos poligonales y de superficie plana, dando un verdadero mosaico papilar, de aspecto lechoso, más pálido que la mucosa sana y enmascarando totalmente la vascularización normal de la conjuntiva.

A nivel del párpado inferior las lesiones son mucho menos importantes, incluso aparentemente inexistentes. Los fondos de sacos conjuntivales son casi siempre respetados, aunque las papilas puedan desbordar sobre la conjuntiva supratarsal. En los casos más evolucionados y antiguos, se pueden ver los nódulos papilares desarrollarse hasta el punto de formar vegetaciones, constituyendo a menudo brotes más o menos importantes, ya sean juntos o diseminados en grupos, dándole a la mucosa un aspecto escamoso, rugoso o irregular. Esta es la denominada vegetante, en la cual la conjuntiva tarsal con estas vegetaciones lima literalmente la córnea, pudiendo provocar erosiones e incluso lesiones ulcerosas.

El examen histológico revela y precisa las lesiones de la conjuntiva, viéndose que estos "pavimentos" y "vegetaciones" están constituidas por aglomeraciones de papilas hipertróficas, no existiendo folículos (Duke-Elder S.)(1.971)(171).

- b) Forma Bulbar: Es menos característica, se observa más a menudo en los climas cálidos. Encontramos una conjuntiva bulbar más o menos hiperplásica, que presenta lesiones características a nivel del limbo y de su proximidad. Se trata de un espesamiento

aspecto gelatinoso pero de consistencia firme, formando un rodete límbico saliente que puede alcanzar uno o varios milímetros y que sobresale en una córnea aparentemente sana. Este rodete está formado por nódulos separados o reunidos entre ellos, para formar un verdadero anillo yuxtalímbico engastado en la córnea, de tonalidad gris pálida o blanco grisacea, que es comparable a la cera. La superficie del rodete está frecuentemente abollonada y puede ocupar todo el limbo con desigualdad en cuanto a su volumen, irregularmente repartidas y reunidas entre ellas por un fragmento de anillo grisáceo.

A veces, toda o casi toda la córnea puede estar recubierta por estas formaciones hiperplásicas, cuyo matiz es comparable al del ópalo, pero a veces es más cálido presentando una coloración rojo inflamatoria. Frecuentemente a nivel de este rodete gelatiniforme, de consistencia firme, se encuentran manchas puntiformes, blanquecinas, brillantes que al examen histológico revelan un contenido de restos celulares y eosinófilos (Jones B.R.)(1.961)(172).

II.2.1. Anatomía Patológica.-

El examen histopatológico demuestra que las lesiones epiteliales están caracterizadas por un espesamiento con multiplicación celular. Se nota también, en el tejido conjuntivo subepitelial, una infiltración muy numerosa de eosinófilos. Los capilares están dilatados, con lesiones de tipo inflamatorio y edema intersticial importante. Estas lesiones darán lugar a esclerosis a medida que progresan en su evolución: "Cada papila sobresaliente bajo la mucosa llega a ser, en la conjuntivitis

alérgica, un nódulo conjuntivo fibroso, recubierto de una mucosa hiperplásica" (Offret G.)(1.963)(173).

II.2.2. Evolución.-

No suelen sobrevenir complicaciones graves y el pronóstico suele ser bueno. En el curso de sus brotes evolutivos puede aparecer una sobre infección agravando el cuadro. Ocasionalmente, puede persistir el engrosamiento y decoloración de la conjuntiva.

II.2.3. Tratamiento.-

No hay pautas de tratamiento radical y eficaz en esta afección, siendo puramente sintomático. La desensibilización específica no es evidentemente posible, más que cuando se llegue a poner de manifiesto la existencia de un alérgeno determinado (Martin G.)(1.964)(174). Se puede mientras tanto instaurar una desensibilización no específica: calcio (en inyecciones intravenosas), autohemoterapia, gammaglobulinas séricas y antihistamínicos.

El tratamiento local es, sobre todo, más paliativo que curativo. Los antibióticos no pueden actuar más que sobre una actual sobreinfección. Se recurre frecuentemente a antisépticos muy ligeros, sobre todo astringentes y desensibilizantes, asociando adrenalina, efedrina y antihistamínicos; también son usados el cromoglicato sódico y la medroxiprogesterona.

Un tratamiento a menudo bastante eficaz es la corticoterapia, en colirios o en pomada, que dan mejorías importantes y a veces la detención de un brote evolutivo (Votockova J.)(1.964)(175).

El ácido acético, en solución débil (0'2 a 0'5%) puede producir mejoría temporal, y las gafas con cristales oscuros suelen dar una gran comodidad al paciente en su fotofobia.

Los tratamientos radioterapéuticos están prácticamente abandonados aunque en algunas formas juvenes o palpebrales pueden ser útil la radiación beta.

Por último, en ciertas formas muy persistentes con vegetaciones voluminosas que dan trastornos funcionales y ha fracasado el tratamiento médico, se ha llegado a proponer medios quirúrgicos para destruir las lesiones. (Sugar H.S.) (1.962)(176).

II.2.4. Complicaciones.-

Pueden haber daños corneales, aunque son relativamente raros. Se puede tratar de una queratitis punctata superficial subepitelial. Más a menudo es el rodete de espesamiento límbico el que se extiende por sobre la cornea recubriéndola más o menos, formando un pseudopannus.

Aún más rara son las úlceras en escudo de la cornea, circulares, frias, con bordes tallados en pico y, más frecuentemente, en la vecindad del limbo. Estas úlceras corresponden a las vegetaciones botonosas de la conjuntiva palpebral tarsal superior, que frota y lesiona el epitelio corneal e incluso la membrana de Bowman (Miglior H., Ragnetti E.)(1.973) (177).

Señalamos, por último, que para ciertos autores, este tipo de conjuntivitis puede favorecer el queratocono.

II.3. ESCLERITIS DIFUSA ANTERIOR.

La esclera, cuyo estroma está compuesto por haces de colágeno de diverso tamaño y forma, puede verse afectada en el curso de enfermedades que afectan al tejido conjuntivo, como ocurre en la Espondilitis Anquilosante, dando lugar a una escleritis, la cual puede preceder a los síntomas de las articulaciones en años, pudiendo ocurrir en ausencia de iritis.

Su incidencia no suele ser alta (0'5-2%), muy por debajo del 5% referido para los casos de artritis reumática (169); así en una serie de publicaciones por Watson y Hayreh (1.976)(178), solo se encontró un caso evidente y posteriormente encontraron otros siete casos en un examen clínico cuidadoso.

Estas escleritis son de tipo difuso anterior no severas y aunque son recurrentes, nunca han progresado hacia cuadros de mayor gravedad como es la escleritis necrotizante.

La clínica viene dada por dolores vivos, tanto al mover los ojos como espontáneamente. Se manifiestan por un enrojecimiento violáceo, segmentario o difuso profundo, subconjuntival, a veces salpicado de pequeños nódulos blancoamarillentos de poco tamaño.

Su evolución es lenta, de algunas semanas, pero sensibles al tratamiento con antiinflamatorios. A veces, pueden complicarse dando lugar a alteraciones corneales.

El tratamiento médico suele ser eficaz. Aunque los esteroides

tópicos colaboran a la comodidad y de vez en cuando mantienen una remisión, pueden no llegar a ser suficientes para producirla.(169).

Si éstos son ineficaces, es posible el tratamiento sistémico con antiinflamatorios no esteroideos. Consiste en la administración sistémica de oxifenilbutazona, 600 mg/día en cuatro tomas durante cuatro días, reduciendo después a dosis de 400 mg/día, hasta que la inflamación remita o bien indometacina, 100 mg/día, que posteriormente se reducen a 75 mg al día (Kanski J.J.)(1.985)(179). Para los casos que no responden a este tratamiento, se pueden usar esteroides sistémicos, con dosis de 80 a 120 mg de prednisolona al día durante la primera semana y rapido descenso a 20 mg/día, para suspenderlo a las dos semanas (169).

II.4. UVEITIS AGUDA ANTERIOR.

La asociación más común entre uveitis y enfermedades articulares, según Wright, Lumbson y Lunt (citados en 165), es con la Espondilitis Anquilosante.

Su frecuencia dentro de la Espondilitis Anquilosante es siempre importante; así, la mayoría de los autores la sitúan entre el 12'5% de Perkins E.S. (1.976)(180) y el 20-25% referido por Blumberg y Ragen (1.956)(181), con un pico máximo del 50% dado por Mylius en 1.942 (182) y un mínimo del 5% aportado por Forestier y cols(117). Sin embargo para Wilkinson M. y Bywaters E.G.L.(1.958)(183) la uveitis no parece estar relacionada con la Espondilitis Anquilosante, pero aparece con más frecuencia en pacientes con artropatías periféricas. Por contra R. A. Nozick(1.976)(184) señala la condición contraria.

En cuanto al sexo hemos de hacer referencia que, como ocurre en la Espondilitis Anquilosante, el 80% de los pacientes con uveitis aguda anterior eran hombres (165).

A veces la uveitis es una manifestación inicial de la Espondilitis Anquilosante en un 2-3% de los casos. Si ésta ocurre en un paciente joven de forma recidivante, se debe investigar sistemáticamente el HLA-B27 y si este es positivo, se procederá al examen clínico y radiológico de las sacroiliacas, incluso si el paciente no revela dolores evocadores (Birkbeck M.Q., Buckler W.St.J., Mason R.N., Teguer W.S.)(1.951)(185). A la inversa, toda Espondilitis Anquilosante debe ser objeto de exámenes oftalmológicos periódicos en busca de una uveitis de escasa resonancia, que hallan podido pasar desapercibidas.

Aunque, en general, el daño ocular es más tardío, el primer brote suele producirse en los diez primeros años y las recidivas suelen ocurrir durante todo el periodo evolutivo reumático (Horvath G., Fajnor K.) (1.968) (186). Se presume que la duración de la Espondilitis Anquilosante es un factor en la incidencia de la uveítis, ya que más de la mitad de los pacientes que presentan Espondilitis Anquilosante de más de 15 años de duración tenían también uveítis anterior (165).

En la mayoría de los casos se trata de iridociclitis puras, es decir, no granulomatosas de tipo seroso y de evolución aguda, cuyo desarrollo evoca la intervención de fenómenos inmunológicos.

II.4.1. Uveítis Aguda Anterior y HLA-B27.-

Teniendo en cuenta que la uveítis aguda anterior se observa en alrededor de un 35% de la Espondilitis Anquilosante (169), en algún momento de su evolución y que, por una parte el HLA-B27 se encuentra en un 90-95% de los pacientes afectados de Espondilitis Anquilosante y que, por otra parte, la uveítis no es sólo una complicación sino que puede considerarse como el primer signo de la enfermedad, es lógico pensar en alguna correlación entre la afectación ocular y el HLA-B27.

Los estudios realizados al respecto dan una incidencia que va del 47 al 71%, estando la mayoría de las series publicadas entre el 55 y el 60%, así encontramos que Brewerton (1.974) (187) da una cifra del 58%, Saraux, Hor y Lebouison (188) dan también, en el año 1.976, una incidencia del 58%, siendo para Masptone y Woodrow (1.975) (189) del 55%. Sin embargo, la correlación del HLA-B27 con la uveítis crónica no sobrepasa la de la población general, que es del 7%.

II.4.2. Patogenesis.-

Sobre el mecanismo patogenético de esta asociación se pueden adelantar varias hipótesis (Renky M.)(1.983)(190):

- * Que el HLA-B27 actua como receptor para virus u otros agentes infecciosos (klebsiella, shigella, yersinia, salmonella,...). Se trata de hecho de un mecanismo poco verosimil, ya que diversos virus pueden infectar a todos los hombres, lo que es incompatible con el extremo polimorfismo del sistema HLA (Le Hoang P.)(1.986) (191).
- * Por imitación molecular, lo que significa que los antígenos HLA son similares a los determinantes antigénicos de los agentes extraños. Esta similitud podria conducir a la imposibilidad para el organismo de desarrollar una respuesta inmune. Esta identidad de estructura conduciría a la tolerancia.
- * Modificación de las moléculas del HLA en la superficie de las células o de las moléculas codificadas por genes vecinos. Esta modificación seria debida a la acción de un agente infeccioso (59)(60) o químico. Es una hipótesis muy verosimil, pero no explica por que las células modificadas no son eliminadas por el mecanismo de vigilancia inmunológica, se debe pues:

- Asociar una anomalía inmunológica que volviera a los linfocitos T incapaces de eliminar la célula cuyos antígenos de superficie estuvieran modificados. Se de sarrollarian entonces trastornos crónicos de tipo autoin

mune, localizados en el órgano por el que el virus tiene un tropismo particular.

- Considerar un trastorno no inmunológico, las moléculas modificadas se vuelven no aptas para provocar una respuesta eficaz de los linfocitos T normales (191).

De hecho es posible que varios mecanismos sean la causa, ya que diferentes enfermedades se asocian a diferentes loci del complejo HLA.

III.4.3. Clínica.-

Se pueden ver varios aspectos de la presentación clínica: Existen ciertas "formas discretas" clínicamente silenciosas o tomadas por los enfermos por conjuntivitis banales, evolucionan espontáneamente hacia la curación. En ausencia de tratamiento pueden ocurrir sinequias de iris, lo que demuestra la necesidad de exámenes oftalmológicos en la Espondilitis Anquilosante.

Sin embargo, lo más habitual son verdaderas uveitis agudas anteriores de comienzo agudo, caracterizadas por una reacción inflamatoria importante en la cámara anterior que algunas veces da lugar a un pseudohipopion.

Los signos funcionales vienen dados por: lagrimeo, fotofobia, espasmos del músculo orbicular palpebral, dolor ocular de intensidad variable, frecuentemente importante, con irradiaciones en el territorio del trigémino (frente, sien) ligadas a una irritación de los nervios ciliares y disminución de la agudeza visual.

El examen biomicroscópico muestra:

- Enrojecimiento prelámbico, que se va difuminando a distancia de él.

- El iris está a menudo sin brillo y decolorado. El estroma aparece edematoso e hiperémico. La pupila está en miosis poco móvil.

- La inflamación del iris es responsable de una ruptura de la barrera hematoacuosa y origina una exudación en gran parte responsable de la disminución de la agudeza visual. Esta exudación puede enturbiar el acuoso por sus proteínas, su fibrina o sus células bajo la firma de un fenómeno Tyndall.

- Sinequias posteriores iridocristalinianas, favorecidas por la exudación esencialmente a partir del cuerpo ciliar pero también a partir del iris. Estos precipitados se encuentran sobre todo en endotelio corneal, pero también sobre el iris (nódulos de Koepe en el borde pupilar y de Busacca en la cara anterior del iris), sobre la cristaloides anterior y en el ángulo iridocorneal.

En lo referente al laboratorio podemos señalar, como nota característica, que después de los episodios existe una linfopenia T y un aumento temporal de los linfocitos B (Biron N., Hobbs J., Tiblin D. y col.) (1.979)(192).

II.4.4. Evolución.-

Este "ojo rojo" constituye una verdadera urgencia oftalmológica. En efecto, aunque en la mayoría de los casos evolucionan hacia una resolución bastante rápida y una recuperación prontamente completa, los hay que se complican hacia una uveítis masiva o total mucho más severa. Este fenómeno inquietante regresa habitualmente con rapidez. El brote de iridociclitis se prolonga entre cuatro y siete semanas y puede dejar secuelas importantes, sobre todo si no se instaura un rápido y adecuado tratamiento (78).

Dos formas, según el desarrollo evolutivo de la inflamación, pueden revestir especial gravedad:

- La uveítis subaguda recidivante que lleva, progresivamente por brotes, a la seclusión pupilar, asociada o no a desordenes del vitreo y comprometiendo la visión.
- La uveítis tórpida, es con frecuencia bilateral, muy insidiosa, evoluciona durante meses e incluso años, el enfermo no padece ningún problema excepto una disminución visual progresiva; con la evolución crónica aún suele producir una catarata con hipotonía y lisis del globo.

II.4.5. Tratamiento.-

El tratamiento suele ser sintomático, y ofrece normalmente buenos resultados el uso de corticosteroides y midriaticos de uso tópico. Si esto no fuera suficiente y/o nos encontráramos con la coexistencia de fuertes padecimientos reumáticos se asociaran esteroides por via siste

mica.

La terapéutica con inmunosupresores (que deben ser prescritos de acuerdo con un oncólogo o con un hematólogo) ofrece una respuesta cuestionable -posiblemente favorable- en este caso (169).

Los antiinflamatorios no esteroideos tienen su indicación, ya que parecen actuar bloqueando los mediadores locales de la respuesta inflamatoria (enzimas lisosómicos, polipéptidos del sistema quininas, linfocinas y las prostaglandinas), y se pueden usar:

- Salicílicos, para reducir la respuesta inflamatoria y el aumento de proteínas en la cámara anterior.
- Fenilbutazona, más concretamente la oxifenilbutazona, 100 mg cada 6 horas, es útil en el tratamiento de la uveítis anterior.
- La indometacina, es útil cuando la reacción inflamatoria del acuoso es el signo predominante.

En los casos donde como secuela ocurra opacificación del vítreo, el tratamiento más indicado es la vitrectomía (Belmont J.B., Michelson J.) (1.982)(193).

III. INMUNOLOGIA

III.1. LAS CELULAS LINFOIDES: FORMACIÓN Y DESARROLLO.-

El linfocito constituye la célula básica de la inmunidad. Habiendo sido considerada hasta 1.955 como una célula inerte, final de serie y sin función definida, pasa a partir de esa fecha a ocupar un puesto clave y primordial en la respuesta inmune.

En 1.962, Miller en Australia y Good en los Estados Unidos establecen la separación de dos sistemas linfoides diferentes, pero interrelacionados, encargados de la respuesta inmune celular y humoral, sistemas denominados: timo-dependientes (linfocitos T) y timo-independientes (linfocitos B). Ambas poblaciones pueden ahora identificarse por métodos inmunológicos enzimáticos y cinéticos (Lopez Borrasca A., Alberca I., Moraleda J.Mª., Esteban J., Vidal V.)(1.978)(194). En los últimos años se ha añadido a estos dos grupos una tercera población caracterizada por la ausencia de marcadores de membrana y denominada por tanto "null cell" (célula nula). Estas tres poblaciones tienen un progenitor común o "stem cell" (Gomez Reino J.)(1.985)(195).

Los linfocitos T humanos tienen la capacidad de reconocer antígenos específicos, ejecutar funciones efectoras y modular la intensidad y el tipo de respuesta inmune, celular y humoral. Varias de las funciones de las distintas poblaciones han sido definidas con heteroantisuero y anticuerpos monoclonales.

El desarrollo de los linfocitos T y B implica la aparición de células progenitoras que se observan por primera vez en la membrana vitelina fetal, luego en el hígado fetal y finalmente en la médula ósea del adulto. Estas poblaciones están programadas con el potencial de conver

tirse en células T o B, las cuales influenciadas por factores externos desarrollan dicho potencial (Cantor H., Boyse E.)(1.975)(196).

A las células T (linfocitos timodependientes, linfocitos T) la inducción hacia la maduración se las da el timo; los precursores de las células T, los protimocitos, que carecen de marcadores y funciones emigran al timo donde se completa la diferenciación, siendo luego distribuido a los tejidos linfoides periféricos. El 80% no emigran de la médula tímica y son afuncionales. La población de células linfoides funcionales representa solo del 10 al 20% de los linfocitos T y es reactiva a los anticuerpos Anti-T-9 y Anti-T-10. Con la maduración los timocitos pierden el antígeno T-9 y retienen el T-10, adquiriendo el antígeno timoespecífico T-6, y los antígenos T-4 y T-8. En una fase posterior estas células en la médula tímica pierden el antígeno T-6 y adquieren el T-3. En este estadio se forma la competencia inmunológica, aunque no se desarrolla completamente hasta que los linfocitos T son lanzados a la sangre periférica (tabla VIII, pagina siguiente)(Piris Pinilla M.A., Rivas Manga C.) (1.984)(197).

En el paso de estos linfocitos a sangre periférica se produce la subdivisión en los distintos subtipos o subpoblaciones, localizandose en linfa, sangre periférica y áreas específicas de los tejidos linfoides organizados, entre ellas áreas linfoides difusas de la pulpa blanca esplénica, la porción paracortical de los ganglios linfáticos y las zonas interfoliculares del tejido linfoide gastrointestinal.

Los linfocitos B derivan de las células madre del tejido hematopoyético, estas células se encuentran inicialmente en el embrión pero emigran precozmente a los islotes sanguíneos del saco vitelino. El miembro

CÉLULA STEM
LINFOIDE

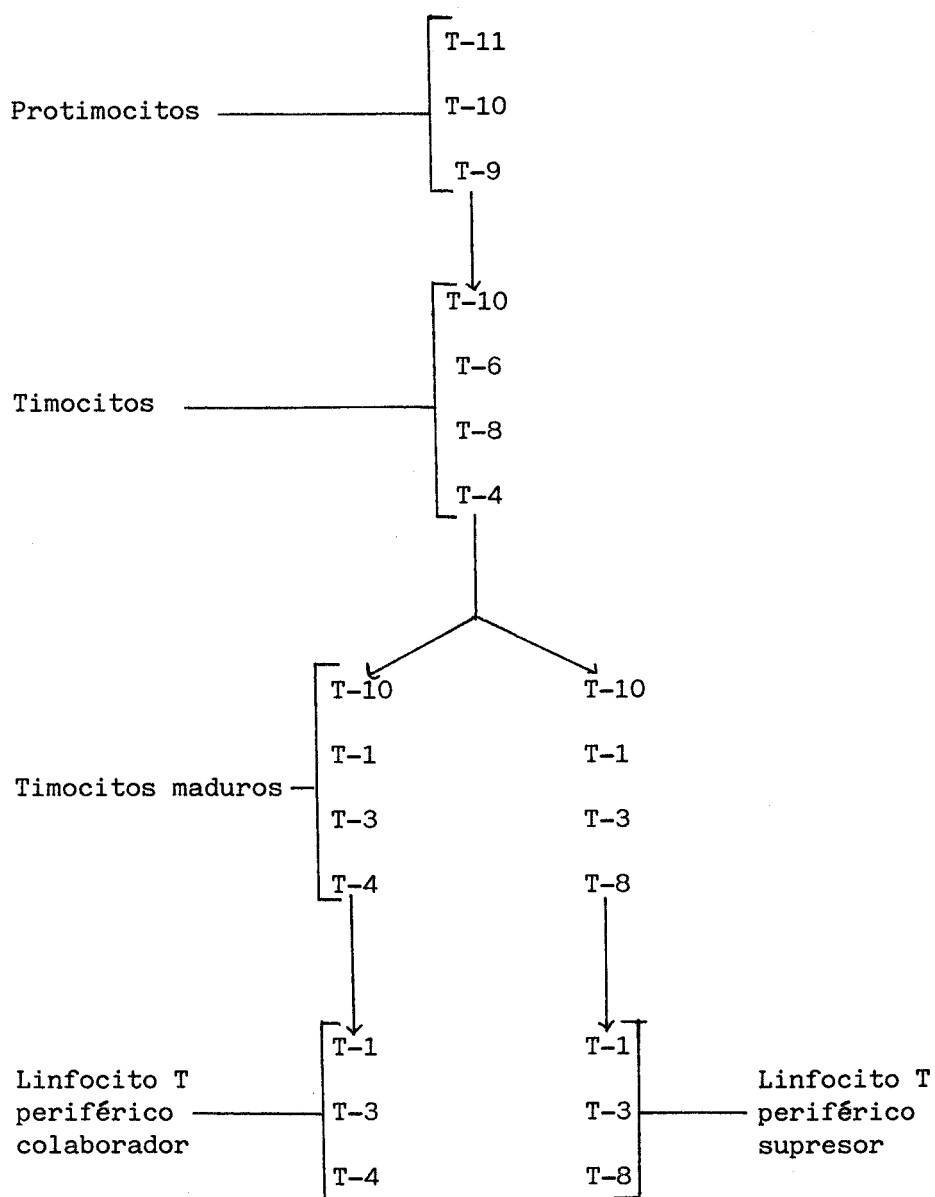


TABLA VIII.- Diferenciación de los linfocitos T.

más precoz de la línea celular de linfocitos B es la célula pre-B, esta es una célula de gran tamaño, en división activa, que carece de inmunoglobulinas de membranas (mIg) pero posee cadenas pesadas de Ig del tipo μ en su citoplasma. Su diferenciación a célula B es compleja e incluye múltiples interrelaciones y variadas alternativas, este proceso tiene lugar como consecuencia de un estímulo antigénico, y consiste en la transformación de los linfocitos pequeños en reposo en grandes linfoblastos. Estos, a su vez, pueden transformarse en células plasmáticas que secretan grandes cantidades de Ig, o bien continuar su proliferación, originando una gran población de linfocitos B procesados antígenoespecíficos. Estos últimos son responsables, en parte, del fenómeno de la memoria inmunológica, que permite al individuo el desarrollo de una respuesta más precoz y de mayor amplitud ante una nueva exposición al antígeno.

Las células B, después de su desarrollo migran a la periferia, y en la vida postnatal se encuentran fundamentalmente en la médula ósea y, en menor grado, en el bazo y constituyen del 10 al 20% de los linfocitos en sangre periférica (195)(197).

III.2. CARACTERÍSTICAS DE LAS CÉLULAS IMPLICADAS EN LA RESPUESTA INMUNE.-

La respuesta inmune representa una cadena de acontecimientos perfectamente regulados, desencadenados por la introducción de una sustancia antigénica en un individuo inmunocompetente.

La respuesta inmune se origina en el conjunto de células y tejidos que forman el sistema inmune. Las células implicadas vienen representadas por los linfocitos T y B (que a su vez pueden dividirse en funcionalmente distintas), el grupo monocito-macrófago, las células supresoras o NK (del inglés natural killer), las células supresoras o K (del inglés killer), y las células epiteliales especializadas del timo, que parecen desempeñar un importante papel en la maduración de los linfocitos T.

III.2.1. Linfocitos T.-

A partir de la 10ª semana del desarrollo van adquiriendo las características que lo identifican: receptores para ciertos componentes superficiales de los hematies de carnero (forman rosetas), capacidad de respuesta a mitógenos (estimulos que producen mitosis) y la capacidad de suprimir la respuesta in vivo del otro tipo de linfocitos (linfocitos B)(195).

Estos linfocitos timodependientes son mediadores de dos tipos de funciones inmunológicas, a saber, reguladoras y efectoras. Sus funciones reguladoras son altamente complejas y comprenden:

- a) la cooperación en la respuesta de los linfocitos B a los antígenos timodependientes y su función sobre la determinación de

la clase, idiotipo y alotipo del anticuerpo producido en la respuesta;

- b) la amplificación del desarrollo de los linfocitos T citotóxicos y
- c) la supresión de la síntesis de anticuerpos y de las funciones efectoras de los linfocitos T.

Sus funciones efectoras son:

- a) la lisis de células diana portadoras de antígeno (citotoxicidad celular), en algunos casos la citotoxicidad requiere la presencia de anticuerpos y se denomina entonces citotoxicidad mediada por anticuerpos y
- b) la producción de potentes mediadores biológicos (linfoquinas) responsables de diversas acciones, como la activación de macrófagos, quimiotaxis de granulocitos y monocitos, lisis de ciertas células diana y, mediante la producción de interferon, un aumento de la resistencia a los virus y una regulación del crecimiento celular.

En sangre periférica se distinguen fundamentalmente dos poblaciones de linfocitos T, que se caracterizan uno por los antígenos T-3 y T-4, y otro por los antígenos T-3 y T-8. Estos dos subtipos de linfocitos representan dos vías de actuación totalmente diferentes pero correlacionadas entre si.

III.2.1.1. Linfocitos T-4.-

Los encontramos predominantemente en sangre periférica, bazo, ganglio linfático y lámina propia intestinal (Janossy G., Tidman N., Papa georgiu E.S., Kung P.C.K., Goldstein G.)(1.981)(198). Su proporción en sangre periférica es del 40 al 65% (197),(Van Wauwe J.,Goossens J.)(1981) (199).

Esta subpoblación tiene determinadas funciones. Así, es inductora en las interacciones linfocitos T-T, linfocitos T-B y linfocitos T-macró fagos. También facilita la ayuda necesaria para propiciar que las células B proliferen y se diferencien hacia células formadoras de inmunoglobulina. Es la responsable de la producción de interleukina-2 (Solbach W., Barth S., Rollinghoff M., Wagner H.)(1.982)(200); (Reinher E.L.,Kung P.C.K.,Berard J.M.,Goldstein G.,Schlossman S.F.)(1.980)(201). El efecto regulador de esta subpoblación no se limita solo a las células de estirpe linfoide, sino que también intervienen en la inducción de la activación de células mesenquimales como los osteoclastos y fibroblastos y en la síntesis del colágeno.

La población T-4 puede dividirse en varios subtipos en relación a diversos tipos de marcadores, como el 3A1 y el TH-2 (Haynes BF.,Mann D.L. Hemler M.E. y cols.)(1.980)(202);(Blanelen R., Ada G.)(1.978)(203):

- Subpoblación T-4 + (TH-2+), es probablemente la población inductora para la producción de inmunoglobulina por las células B. Es la que contiene la mayoría de las células T proliferantes, así como la responsabilidad de la producción de factores colaboradores no específicos.

- Subpoblación T-4+ (TH-2-) la cual puede no inducir la diferenciación de células B.

Por otro lado podemos distinguir células OKT-4 radiorresistentes y células OKT-4 radiosensibles, esta distinta capacidad de resistencia a la radiación puede deberse a altas concentraciones celulares o a altas proporciones de células T-B. Se distinguiría pues poblaciones OKT-4 colaboradoras y OKT-4 supresoras independientes de las células OKT-8 (Jaudinski J., Cantor H., Tadakuma I. y cols.)(1.976)(204); (Reinherz E., Hussey R., Fitzgerald K.)(1.981)(205).

Parece que las células OKT-4+ pueden ser las precursoras de las células supresoras. Las células OKT-4+ mediarían como células radiosensibles, acreditando que el potencial de interacción para la inmunoregulación de las células B se hallan de manera exclusiva en el interior de las células OKT-4+. Estas células pueden hacer de célula colaboradora, o de célula supresora inhibiendo la diferenciación de las células B, esta función supresora necesita la presencia de poblaciones radiosensibles que actúan inhibiendo la acción colaboradora de las células OKT-4, o que estas células OKT-4+ puedan activar células OKT-8 responsables de la supresión. Por lo que el mecanismo supresor podría estar mediado por dos vías: células OKT-4+ radiosensibles, o por células OKT-8 inducidas por las anteriores o por otras células (Thomas Y., Sosman J., Irigoyen S.M. y cols.)(1.980)(206); (Thomas Y., Rogozinski O.H., Irigoyen J.M. y cols.)(1.981)(207).

Mediante el uso del anticuerpo monoclonal OKT-17 (que se encuentra presente en la mayoría de los linfocitos T sin activar de sangre periférica) se ha intentado determinar si las células inductoras y supresoras, contenidas en el interior de las poblaciones de células OKT-4+, pueden

diferenciarse, y se ha visto que son OKT-4, OKT-17+ y OKT-4,17- según estén activadas o inactivadas (Thomas Y., Rogozinski O.H., Irigoyen S.M. y col.)(1.982)(208).

Así pues, podemos diferenciar la subpoblación OKT-4,17- que son solo células inductoras radiosensibles sin actividad supresora en contraste con la OKT-4,17+, que actúan como células supresoras radiosensibles independientemente de su función inductora. La estimulación de la célula OKT-4 puede inducir a un efecto supresor independiente del que posee las células OKT-8, observándose que las células OKT-4 ejercen un potencial feedback de supresión, que gracias al OKT-17 se ha podido diferenciar.

III.2.1.2. Linfocitos T-8.-

Esta población, por el contrario, es predominante en médula ósea y es, así mismo, la población numericamente mayoritaria entre los linfocitos intraepiteliales del intestino delgado. En sangre periférica el porcentaje de células T8 es de un 20-30% de las células T totales(197)

Estos linfocitos tienen dos funciones diferenciadas; una supresora para la diferenciación de las células B, y por tanto de la producción de inmunoglobulinas; y otra citotóxica, mediante la cual, los linfocitos T pueden destruir células extrañas. Estos dos grupos funcionantes se pueden diferenciar en función de su capacidad de expresar antígenos y pueden ser OKT-8+ y OKT-8-. Las células OKT-8 son radiosensibles, y su función pueden realizarla en unión con distintas fracciones de las células OKT-4, pero sin salirse del contexto feedback del mecanismo inmunorregulador. (Courvalin C., Brouet J., Berger y col.)(1.981)(209); (Oger J., Antel J.,

Arnason B.)(1.982)(210); (Tokuisa T., Taniguchi M.)(1.982)(211).

Estas dos subpoblaciones están programadas para las funciones de colaboración y supresión, independientemente de su capacidad para realizar otras funciones. Una vez producido el disparo antigénico, las células T inductoras activan a los linfocitos B, macrófagos y otras células T; esta influencia es regulada por la presencia de células T supresoras, las cuales inactivan el estímulo cooperador; así, la intervención o no de una y otra mantienen el equilibrio inmunitario.

Las características de tipo biológico que acompañan a estas dos subpoblaciones vienen dadas por sus distintas respuestas a determinadas estimulaciones y/o por sus diferentes funciones. Esto lo vemos en la tabla IX de la página siguiente.(Kung P.,Goldstein G.)(1.980)(212).

CARACTERISTICAS	LINFOCITOS T-4	LINFOCITOS T-8
<u>Respuestas Proliferativas:</u>		
-Antígenos solubles	+	-
-Cultivo mixto de linfos	+	+
-Concavalina A	-	+
-Fitohemaglutina	+	+/-
<u>Funciones:</u>		
-Citotóxica	-	+
-Colaboradora:		
T-T	+	-
T-B	+	-
T-Macrófago	+	-
-Supresora:		
T-T	-	+
T-B	-	+
Poseer factor mitogénico linfocitario	+	-

TABLA IX.- Características de las subpoblaciones linfocíticas T-4 y T-8.

III.2.2. Linfocitos B.-

Los linfocitos B después de su desarrollo migran a la periferia, ocupan los órganos linfáticos y constituyen del 10 al 20% de los linfocitos circulantes. Son los precursores de las células productoras de anticuerpos; así, al reconocer un antígeno, proliferan y se diferencian en células que secretan grandes cantidades de inmunoglobulinas (195)(197).

No pueden distinguirse de los linfocitos T mediante criterios morfológicos sencillos; pueden, sin embargo, identificarse in vivo mediante la determinación de inmunoglobulinas de membrana, e in vitro, mediante el recuento de células plasmáticas generadas en cultivo después de la estimulación con un mitógeno o mediante la cuantificación de las inmunoglobulinas en el medio de cultivo.

Además, los linfocitos B son portadores de otros marcadores que ayudan a su identificación y que parecen reflejar su estado de diferenciación. Entre ellos tenemos los receptores para las regiones Fc de inmunoglobulinas agregadas (receptores Fc), receptores para el tercer componente del complemento (receptores C3), antígenos codificados por genes en la región I del complejo mayor de histocompatibilidad (Antígenos Ia) y ciertos antígenos de diferenciación.

III.2.3. Macrófagos.-

Un tercer tipo celular que desempeña una función primordial en la respuesta inmune es el macrófago, o mejor dicho, la estirpe de células del grupo monocito-macrófago.

Los fagocitos mononucleares provienen de las células madres de la médula ósea, que tras sufrir proliferación y maduración llegan a la sangre como monocitos. Estas células después de 24 horas emigran a su principal punto de actuación, los tejidos, donde se diferencian transformándose en macrófagos. Estas son las células terminales, pueden dividirse, sintetizar proteínas y ser capaces de sobrevivir durante meses (Kirwood E., Lewis C.) (1.985)(213).

Esta población celular se identificó inicialmente como protagonista en las respuestas inmunes por su capacidad para fagocitar múltiples partículas de sustancias diversas y, fundamentalmente, por su capacidad de ingerir y destruir microorganismos recubiertos de anticuerpos, pero en estos últimos años se están descubriendo la multiplicidad de funciones y la heterogeneidad de esta línea celular. Así son necesarios para la proliferación de células T antígeno-inducidas, para la generación de células T colaboradoras antígeno-específicas, así como para el desarrollo de la respuesta anticuerpo-dependiente (197).

III.2.4. Célula Natural Killer.-

Las células natural killer (células NK) representan una subpoblación linfocítica, con frecuencia, incluida en el subgrupo de los linfocitos nulos; se las definen como capaces de destruir ciertas células tumorales y/o normales sin inmunización previa. Ultimamente se piensa que estas células tienen un papel regulador en la diferenciación de elementos progenitores de la médula ósea (O'Brien T., Kendra J., Stephens H., Knight R. Barret A.J.)(1.983)(214).

Estudios realizados sobre ganglios linfáticos y bazo, muestran una localización preferente en el centro germinal, en proporción a su desarrollo e interviniendo posiblemente en la regulación del mismo. Morfológicamente son células grandes con gránulos azurófilos citoplasmáticos.

Estas células se encuentran en sangre periférica en una proporción que oscila entre un 10 y un 20%.

Sus funciones vienen expresadas por la porción Fc de la IgG, la mayor parte de estas células tienen función de célula killer (célula K), es decir, representan un mecanismo de defensa inespecífico normal frente a la genesis de tumores. No son timodependientes (Caraux J., Serrou B., Weigle W.)(1.982)(215). Su acción citotóxica no solo se restringe a células malignas, sino que también incluye células fetales, células afectadas por virus (herpes, citomegalovirus,...), por protozoos, por hongos y células tímicas (Zarling J., Kung P.)(1.980)(216). Su acción de reconocer una amplia variedad de antígenos específicos tiene una distribución clonal. Su función como célula citotóxica viene medida en unidades lisis (Rubin P., Pross H., Roder J.)(1.982)(217).

Dentro de sus características funcionales se ha observado actividad espontánea en individuos normales, aumentando esta actividad de forma rápida por la acción de ciertos estímulos: interferón, factor de crecimiento de células T y/o prostaglandina E (Kronenber M., Davis M., Early W. y cols.)(1.980)(218). De manera parecida a otras células de tipo efector, las células NK tienen acción directa citotóxica contra células diana, pero también pueden producir factores solubles e interferón, lo que parece indicar el hecho de que estas células sean capaces de actuar como células inmunorreguladoras en la respuesta inmune (Grimm E., Ransey K., Mazunder A. y cols.)(1.983)(219). Teniendo en cuenta incluso su analogía como antígenos reconocidos por células T, el reconocimiento para células NK no parece requerir productos del complejo mayor de histocompatibilidad para poder actuar sobre células diana, lo que parece poner de manifiesto la ausencia de memoria de respuesta.

Son muy discutidos los marcadores selectivos de superficie de la célula NK. Esta célula es positiva para los anticuerpos monoclonales Leu-7 (marcador asimismo del linfocito T citotóxico), OKT-10, OKT-11 A y OKM-1, aunque ninguno de ellos son selectivos para las células NK, pudiendo marcar timocitos y otras subpoblaciones linfocíticas. También se han descubierto el VEP-10 y el VEP-13, que ponen de manifiesto que toda la actividad de la célula NK está mediada por el large granular linfocito, el cual constituye un marcador de la función NK, a través de estos anticuerpos (Rumpold H., Kraft D., Obexer J., Bock G., Moschl P.)(1.983)(221).

III.3. LA RESPUESTA INMUNE.-

La respuesta inmune se origina en el conjunto de células y tejidos que forman el sistema inmune. Representa una concatenación de acontecimientos perfectamente regulados, que se pone en marcha por la introducción de una sustancia antigénica en un individuo inmunocompetente. Su fin primordial es la interacción entre el antígeno y la célula inmuno competente o sus productos de secreción.

Para que la respuesta sea completa, diversas interacciones celulares constituyen el arco reflejo inmune, formado por un brazo aferente o de reconocimiento del antígeno, una célula central capaz de estimularse y dividirse y un brazo eferente con posibilidad de responder al antígeno (Lopez Borrasca A., Alberca I., Moraleda J.Mª., Esteban J., Vidal V.) (1.978)(222).

III.3.1. Regulación de la Inmunidad Celular: Cooperación-Supresión.-

La expresión inmunidad celular describe un tipo de respuesta inmunológica mediada por linfocitos T especialmente sensibilizados.

La fase primaria de la respuesta implica la presentación inicial del antígeno ante el sistema inmune. La presentación de este antígeno comprende dos señales: el reconocimiento del antígeno introducido, para lo cual este tiene que unirse a las moléculas Ia (producto del gen de respuesta inmune) mediante uniones específicas, y el transmitir al resto de las células esta información, siendo esta función de los macrófagos.

Cuando se realiza la lectura del antígeno se necesita la secreción

de interleukina-1 para desarrollar y amplificar la respuesta. Así, la interleukina-1 estimula al linfocito T convirtiendolo en la célula OKT-4 inductora cooperadora, que actua como amplificadora de la respuesta inmune.

Trás esto, es la interleukina-2 o factor de crecimiento de los linfocitos, la que transmite información del linfocito T-4 inductor para que ocurra una transformación linfocitaria y aparezcan las células T supresoras o T citotóxicas. Esta linea T supresora puede actuar directamente sobre los linfocitos B impidiendo su diferenciación o también, mediante otras linfokinas estimularlos y por tanto, estimular la producción de inmunoglobulinas. Existe así entre estas tres lineas celulares un equilibrio dinámico que se regula por un mecanismo de realimentación (ver tabla X en la página siguiente)(201).

La interleukina-2 también produce la estimulación entre macrófagos y células NK para producir interferon-gamma, que a su vez actuaría como un mecanismo de realimentación positivo sobre las células NK (Benacerraf F.)(1.978)(223). Se piensa que la interleukina-3 realiza una función semejante a la IgE, produciendo una fase vasoactiva y de quimioatracción con la movilización hacia el foco de diversas células. No está claro si las células T inductoras dependientes de la interleukina-3 pueden también de alguna forma, ayudar a la transformación de los linfocitos B.

La producción de inmunoglobulinas por los linfocitos B necesitaría además de su activación por las células T cooperadoras, el que los linfocitos T hayan reconocido al antígeno mediante sus marcadores Ia y que los linfocitos B reconozcan al antígeno con sus inmunoglobulinas de superficie, para que se produzca la respuesta deseada (Fresno M., Nabel

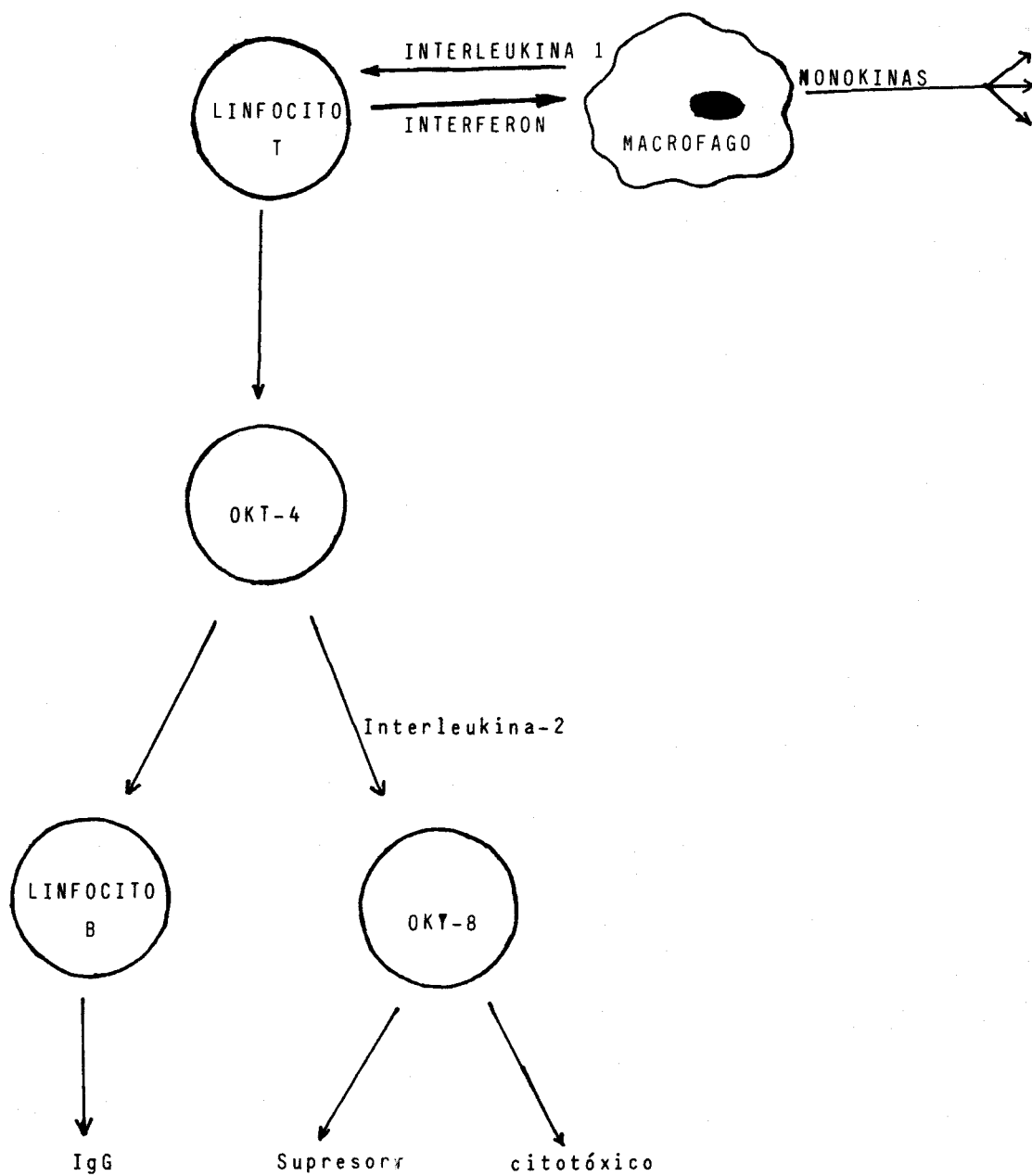


TABLA X.- Modulación de los linfocitos T.

C.,McVay-Boudreau y cols.)(1.981)(224).

Parece ser que la calidad de la respuesta inmune está más en consonancia con la persistencia del estímulo antigénico que con la dosis del antígeno. Hay una dosis óptima que induce la respuesta máxima y una dosis sub o supraóptima que provocan la supresión o no de la respuesta. Esto actuaría como un mecanismo de realimentación: a dosis subóptima actúa de inductor, a dosis óptima como contrasupresión y a dosis supraóptima actuaría ampliando la supresión (Gershon R., Eardley D., Durun S.) (1.981)(225).

Los linfocitos pueden reconocer una larga serie de determinantes antigénicos procedentes del exterior, también reconocen antígenos-específicos de los receptores de membrana de otros linfocitos del mismo individuo. Se formaría una gran red con mutuo reconocimiento de los determinantes específicos entre las diferentes subpoblaciones de linfocitos T y B, esta red estaría normalmente en equilibrio, siendo la entrada del antígeno la que alteraría este sistema.

La regulación de la respuesta inmune a través de esta red parece ser más bien por modulación de la respuesta, que en determinadas condiciones proporcionaría circuitos de amplificación o supresión, y donde el factor más importante sigue siendo el antígeno.

III.4. SISTEMA HLA Y LINFOCITOS T.-

En el aspecto genético el sistema HLA comprende un conjunto de genes localizados en un pequeño intervalo del brazo corto del cromosoma 6. Heredándose de padres a hijos, es de aparición temprana en la vida fetal, aproximadamente a las 6 semanas, persisten durante toda la vida y constituyen del 1 al 2% de las proteínas de membrana (41).

Este sistema HLA está formado por un conjunto de glucoproteínas de la membrana celular, que se caracteriza por su extraordinario polimorfismo, es decir, cada una de las proteínas que lo constituyen poseen diferentes alelos para una misma proteína. Estos alelos con estructura química similar y cumpliendo la misma función fisiológica son antígenicamente distintos de unos individuos a otros. Estas proteínas, cuando se ponen en contacto con el sistema inmune de un individuo distinto al que les ha dado origen son capaces de desarrollar una respuesta inmune, ya sea de carácter humoral con producción de anticuerpos o bien de tipo celular con proliferación de linfocitos T.

El sistema HLA está constituido por dos clases diferentes de antígenos bioquímica y fisiológicamente distintos: Antígenos de clase I, que están codificados por los locus HLA-A, B y C y antígenos de clase II que están codificados por los locus HLA-DR, MB(o DQ) y SB (o DP)(48).

Estos antígenos desempeñan un importante papel en la activación y funciones efectoras de las células T y así mismo, en las células B. Las células T colaboradoras requieren la colaboración de moléculas de clase II para, inducir la proliferación y diferenciación de los linfocitos B en células productoras de anticuerpos; y las células T citotóxicas

solo son efectivas en la lisis celular si reconocen el determinante antigénico del parásito junto con moléculas de clase I o dicho de otra forma, los linfocitos T citotóxicos más que reconocer "lo extraño" reconocerían "lo propio modificado".

Los linfocitos T adquieren tolerancia para estos antígenos de histocompatibilidad en su maduración intratímica por la influencia de células no linfoides.

Esta intervención del sistema HLA en la limitación del reconocimiento antigénico, y por ende de las funciones de los linfocitos T, se denomina "restricción alogénica" o "restricción HLA" (39)(47)(48)(Sasazuki T., Kaneoka H., Mishimura Y. y cols.)(1.980)(226)(Parhan P.)(1.984)(227).

Existen dos teorías que, de algún modo, parecen explicar las interrelaciones entre el sistema HLA y las subpoblaciones linfocíticas:

- * Los linfocitos T necesitarían para su activación de dos determinantes antigénicos: uno de ellos corresponde a un antígeno del sistema HLA de clase I, y el otro a un antígeno extraño independiente del sistema HLA.
- * Poseer un receptor único para un determinante neoantigénico, formado por la acción de un antígeno extraño sobre un antígeno propio de clase I.

De estas dos teorías, parece ser la primera la que más concuerda con el gran polimorfismo de los antígenos del sistema HLA (Kaneoka H., Engleman E., Grumet F.)(1.983)(228).

III.5. ANTICUERPOS MONOCLONALES.-

En el año 1.975 en la universidad de Cambridge, dos biólogos, Kohler y Milstein (229) describieron una técnica de hibridación celular que permitía la obtención de híbridos celulares homogéneos con capacidad ilimitada de proliferar y producir constantemente un anticuerpo de especificidad determinada (monoclonal). Esta técnica consiste en asociar dos líneas de células con caracteres definidos; así, se conoce que los linfocitos segregan un anticuerpo de especificidad determinada pero no proliferan en cultivo y, por otro lado los mielomas, que proliferan rápidamente en cultivo y producen grandes cantidades de inmunoglobulinas, que son anticuerpos específicos de un antígeno desconocido. Con lo cual de esta unión obtenemos un hibridoma que conserva por un lado los mecanismos de información específica del anticuerpo y por otro la supervivencia y proliferación en cultivo.

Desde entonces se inició una verdadera revolución tecnológica cuya aplicación ha desbordado el terreno de la investigación básica, para irrumpir en el ámbito clínico (diagnóstico y terapéutica) e incluso en procedimientos industriales diversos.

III.5.1. Obtención de los Anticuerpos Monoclonales.-

Hasta el momento, la mayoría de los anticuerpos monoclonales se han obtenido por fusión de células de ratón, y su técnica consiste básicamente en los pasos siguientes: Fusión celular, transcripción y selección de los híbridos obtenidos, clonación de los híbridos productores de anticuerpo monoclonal (Tabla XI, página siguiente)(Milstein C.)(1.980)(230)(Viñas Riera J.)(1.986)(231).

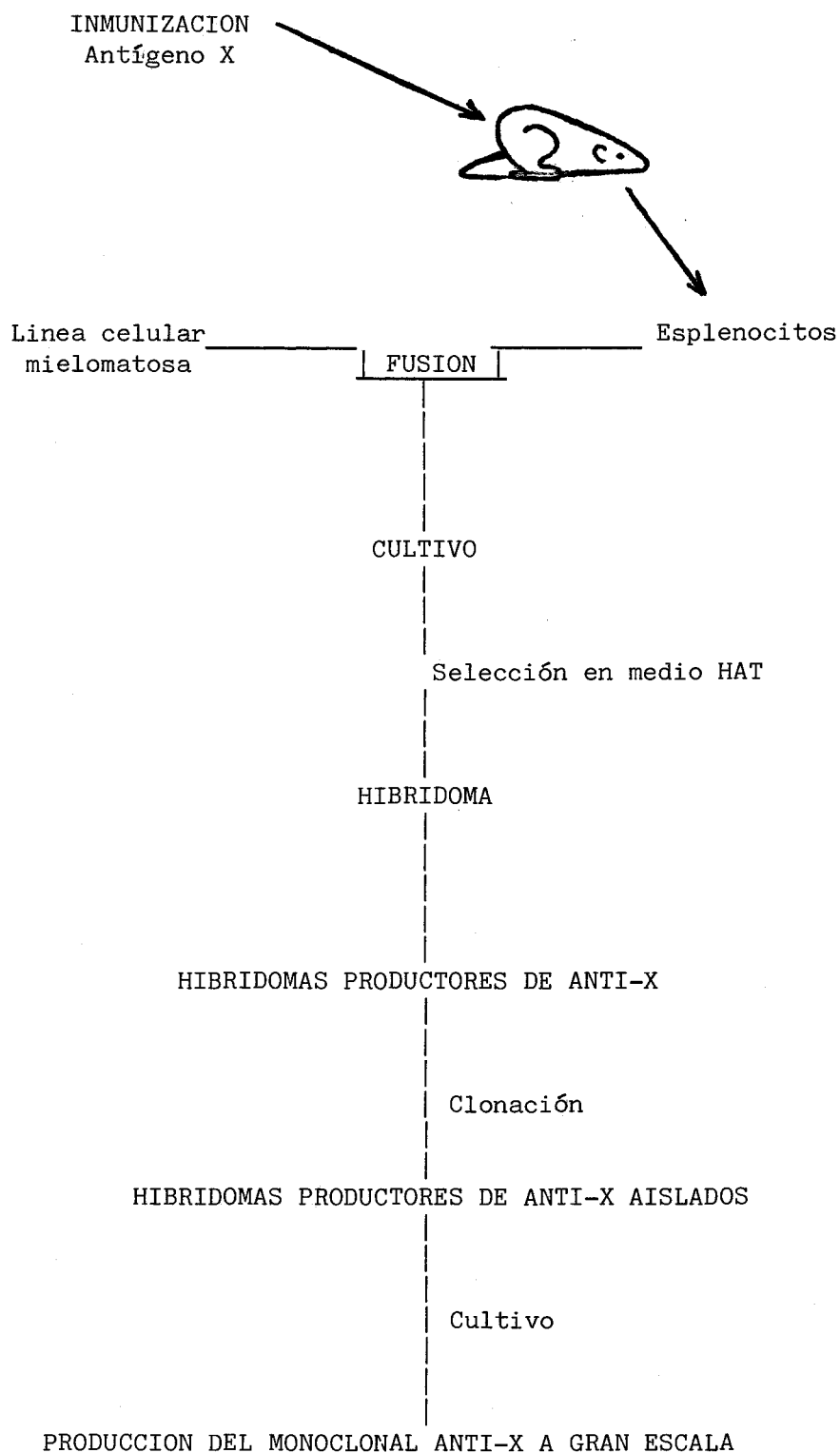


TABLA XI.- Método de producción de anticuerpos monoclonales.

*Fusión: Hasta el momento se han fusionado casi siempre células mielomatosas de ratón y células productoras de anticuerpos procedentes del bazo de ratones de la misma cepa isogénica, previamente inmunizados. En una primera fase estas células son cultivadas en un medio HAT (Hipoxantina-aminopterina-timidina) que hace que, tanto las células mielomatosas como las procedentes del bazo, mueran y solo proliferen los híbridos de una con la otra.

*Transcripción y selección: De un clón de células fusionadas pueden resultar un gran número de híbridos variables cada uno de los cuales será productor de un anticuerpo distinto, según obtengan de sus ascendentes dos cadenas ligeras o dos cadenas pesadas. Por tanto se hace necesario seleccionar aquellas células de tipo PL, es decir, aquellas que expresan cadenas pesadas y ligeras y sean productoras de anticuerpos de especificidad y características deseadas. Para esto se siembra la suspensión celular en un gran número de pequeños pocillos, incubándolos el tiempo necesario para que proliferen las colonias de híbridos. A continuación se analizará una pequeña muestra de cada uno de estos pocillos con un método suficientemente sensible y se realizan los ensayos necesarios para saber si el anticuerpo tiene la especificidad deseada y que además dé reacción negativa con determinadas estructuras antigénicas.

*Clonaje: Seguidamente se cultivan estas células seleccionadas para proceder a su clonación y a la posterior caracterización definitiva del anticuerpo deseado. La técnica de clonaje consiste, básicamente, en la dilución total de las células cultivadas y su siembra en placas especiales para poder obtener colonias a partir de una sola célula. Esto se debe realizar de forma repetida para así poder tener un clón estable y que no pierde fácilmente su capacidad de producir el anticuerpo monoclo

nal seleccionado.

*Producción: Para ello existen basicamente dos métodos: La siembra en la cavidad peritoneal de ratones, que permite obtener líquido ascítico con una gran concentración de anticuerpo y el cultivo in vitro. Usandose uno u otro en relación a las características del crecimiento del híbrido ma, la cantidad que se necesite, las instalaciones disponibles o el gusto personal del investigador.

III.5.2. Aplicaciones de los Anticuerpos Monoclonales.-

El uso de los anticuerpos monoclonales ha introducido nuevos métodos de investigación experimental, diagnóstico y tratamiento (Vilella R.) (1.983)(232), (Cone R.) (1.985)(233), (Ritz J., Schlossman S.F.) (1.981)(234).

En el plano experimental, se ha conseguido un gran avance para aislar e identificar receptores presentes sobre las membranas celulares. También han facilitado la purificación y análisis de numerosas moléculas de interés biológico por cromatografía de afinidad, permitiendo un preciso control sobre las condiciones de absorción y elución y, por último, en todos los procesos que implican diferenciaciones celulares ha permitido nuevos planteamientos experimentales.

En relación a las aplicaciones diagnósticas, contribuye a la determinación cuantitativa o cualitativa de multitud de parametros clínicos (pruebas de embarazo, ensayo de hormonas, de isoenzimas, antígenos bacterianos o víricos). Especialmente ha permitido realizar inmunoensayos inmunométricos basados en doble anticuerpo, que no eran posibles con sueros policlonales. Especial atención merece la aplicación de anticuer

pos monoclonales en la detección y localización histológica de antígenos relacionados con tumores malignos y se observa un especial y creciente interés en la aplicación de anticuerpos monoclonales debidamente marcados para la localización in vivo de tejidos tumorales. También los desordenes del status inmune pueden ser estudiado por los distintos anticuerpos monoclonales en enfermedades de inmunodeficiencia primaria y secundaria, colagenosis, viriasis, SIDA y otras enfermedades infecciosas.

En el terreno terapéutico existen numerosas aplicaciones más o menos experimentales que sin duda aumentarán rápidamente a medida que progresen las técnicas de inmunización in vitro y de obtención de anticuerpos monoclonales de origen humano. Estos anticuerpos monoclonales humanos desplazarán paulatinamente las globulinas específicas, también con ellos podremos obtener muchas posibilidades de intervenir en la modulación de la respuesta inmune mediante anticuerpos dirigidos contra los determinantes polimórficos del sistema HLA, anticuerpos antilinfomas y antirreceptores de membrana. También se contempla la aplicación de anticuerpos monoclonales dirigidos a receptores específicos de hormonas o neurorreceptores.

En el terreno de la oncología están siendo estudiados en el tratamiento de los tumores, mediante la destrucción de estos. Merece especial atención otras vías de tratamiento como la creación de sistemas citotóxicos artificiales, que teóricamente permitirían una mayor eficiencia en la lisis de las células tumorales. Esto se basa en la unión de un anticuerpo monoclonal con toxinas (inmunotoxinas) como la lacirina, abrina o la difteria, o con agentes quimioterápicos como la daumicina o el clorambucil. Estas inmunotoxinas matan células que no se están dividiendo, por lo que resultarían útiles en el tratamiento de metastasis (Moller G.)(1.982)(235),(Collier R.J., Kaplan D.A.)(1.984)(236).

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Al ser la Espondilitis Anquilosante una enfermedad que:

- Aparece en un reducido número de pacientes en nuestro medio.
- Está íntimamente relacionada con el HLA-B27, alrededor de un 90-95%.
- Le han sido objetivadas alteraciones de la inmunidad.
- Y, tiene un cuadro específico de afectación ocular.

Es por lo que nos ha parecido interesante correlacionar estos parámetros planteándonos los siguientes objetivos:

- 1º. Estudio de la patología ocular de estos pacientes.
- 2º. Objetivar que existen alteraciones inmunológicas, y
- 3º. Correlación de la patología ocular con el estudio inmunológico obtenido.

MATERIAL Y MÉTODO

Para la realización de nuestra Tesis Doctoral, hemos contado con 40 pacientes diagnosticados consecutivamente de Espondilitis Anquilosante por la Sección de Reumatología del Servicio de Medicina Interna del Hospital Universitario de Sevilla. A estos pacientes se les investigó su patología ocular, siguiendo el examen clínico habitual de la Sección de Córnea y Segmento Anterior del Servicio de Oftalmología del Hospital Universitario de la Universidad de Sevilla.

A 30 de estos pacientes y a 28 controles sanos se les ha realizado un estudio inmunológico de las subpoblaciones linfocíticas T colaborador (OKT-4, T4), T supresor (OKT-8, T-8) y Natural Killer (NK). Los criterios de selección de pacientes y controles fueron los siguientes:

Pacientes: - Padecer Espondilitis Anquilosante en cualquiera de sus grados, según criterios clínicos de New York.
- Edad comprendida entre 20 y 65 años.
- No estar sometido a tratamiento con corticosteroides tópicos ni generales.

Controles: - Edad comprendida entre 20 y 65 años.
- No haber estado sometido a ningún tratamiento en los

6 últimos meses.

- No padecer ningún proceso autoinmune.
- No tener familiares de primer grado afectados de algún proceso autoinmune.

Para el estudio inmunológico, de estos pacientes y controles, hemos necesitado una serie de materiales específicos que pasamos a detallar seguidamente:

- Sangre venosa periférica.
- Heparina.
- Ficoll-Hypaque.
- PBS.
- Anticuerpos monoclonales.
- Antisuero conjugado fluoresceinado.
- Medio de montaje glicerinado.
- Microscopio de fluorescencia Nikon.
- Medidor de pH Crison.
- Centrifugadora Jovan-13.
- Camara de contajes de leucocitos Fush-Rosentall.
- Otros: Pipetas de cristal de 5 y 10 microlitros, pipetas Pasteur, micropipetas (de 10, 20, 100 y 200 microlitros), cubres y portas.

De los cuales vamos a exponer los de especial significación debido a su composición, cualidad o cantidad:

1.- Sangre venosa periférica:

Se les ha extraído, tanto a paciente como a control, 15 cc. de

sangre venosa periférica, 5 cc. están destinados a realizar un hemograma con recuento y formula. Los otros 10 cc. son depositados en un tubo con una unidad de heparina, siendo los necesarios para la realización de nuestro estudio.

2.- Ficoll-Hypaque:

Es usado para la separación de linfocitos in vitro, se compone de:

Ficoll 9% 70'6 ml.

Hypaque 50% 20 ml.

Agua destilada ... 9'4 ml.

y debe tener una densidad de 1.077.

3.- PBS:

Se usa para los lavados de linfocitos, es una solución salina 0'15 molar, compuesta por:

ClNa 8 g.

ClK 0'20 g.

PO₂Na₂ 1'15 g.

PO₃K₂ 0'20 g.

Agua destilada .. 1000 cc.

Esta solución se tampona a un pH entre 7'20 y 7'40.

4.- Anticuerpos monoclonales:

Se han usado tres tipos de anticuerpos monoclonales de Behring Institute. Los BMA-040 que son OKT-4, los cuales marcan a los linfocitos T inductores; los BMA-081 que son OKT-8 y marcan los linfocitos T supresor-citotóxico; y los BMA-070, que son VEP-13 y marcan a las células NK. Estos anticuerpos monoclonales poseen las

siguientes características:

- BMA-040: - Especificidad: Para linfocitos T colaboradores humanos (T-4+).
- Serología: Es IgG₁ de ratón.
 - Clon de hibridoma: M-T 321, de la cepa Balb/c.
 - Reconocimiento antigénico: Mediante reacción con linfocitos humanos de sangre periférica y tejido linfoides que sean linfocitos T colaboradores, en proporción de 50±15% de positivos en los controles sanos, y en más del 98% en linfomas de células T-4.
 - Datos funcionales: La población T-4 que define a estos anticuerpos son los linfocitos T que interaccionan con T-T, T-B y T-Macrófago.
- BMA-081: - Especificidad: Para los linfocitos T supresores-citotóxicos T-8.
- Serología: Es IgG_{2a} de ratón.
 - Clon de hibridoma: MW 135/80.
 - Reconocimiento antigénico: Reaccionan con linfocitos humanos y de tejidos linfoides que sean linfocitos T supresor-citotóxico, en una proporción de 20±10% de positivos en los controles sanos, y más del 98% en TL-leucemia de células T-8.
 - Datos funcionales: La población de células T-8 que son definidas por este anticuerpo monoclonal, representan una estirpe de células que inhiben la síntesis de inmunoglobulinas y la relación T-B.

BMA-070: - Especificidad: Células NK.

Large granular lymphocyte: LGL.

- Serología: Es IgM de ratón.
- Clon hibridoma: VEP-13 de la fusión de ratón Balb/c con LGL humano.
- Reconocimiento antigénico: Reaccionan con los linfocitos de sangre periférica que forman parte de la subpoblación de células NK, tienen una proporción de 15±8% de positivos en controles sanos. Siendo además útil para la detección, enumeración y estudio de los receptores Fc del LGL y de granulocitos.

5.- Antisero conjugado fluoresceinado: Se han usado antisero conjugado fluoresceinado anti IgG de ratón y anti IgM de ratón, el primero marca los anticuerpos monoclonales OKT-4 y OKT-8, y el segundo marca los anticuerpos monoclonales VEP-13.

La técnica que hemos usado está basada en la técnica de A. Boyun (237) para separación de linfocitos y en la técnica de M. Veis(238) (modificada) para el marcaje y conteo de linfocitos. La técnica, en si, cuenta con los siguientes pasos:

1º.- Reconstitución de los anticuerpos monoclonales: Los anticuerpos monoclonales son anticuerpos purificados en solución liofilizada con albumina, lo cual es preparado con liquido ascitico de ratón, recojido tras inyectar intraperitonealmente con células de mieloma al ratón, luego este liquido es clarificado, filtrado y, por último, liofilizado.

Para su reconstitución, añadimos 1 ml. de PBS a cada envase de preparación liofilizada, se agita y tomamos 10 microlitros, colocandolos en partes proporcionales en sus respectivos recipientes.

Esta operación se realiza a temperatura ambiente, y una vez finalizada, se congelan a -20°C . Descongelandolos cuando sea necesario su uso.

2º.- Extraer al paciente o control 10 cc. de sangre venosa la cual se depositará en dos tubos (5 cc. en cada uno), estos tubos llevan una unidad de heparina cada uno, la sangre hemos de ponerla en los tubos dejandola resbalar por las paredes para, en lo posible, evitar destrucción de hematies.

3º.- A estos dos tubos, que ya contienen 5 cc. de sangre heparinizada, se le añade a cada uno 5 cc. de PBS, agitandose a continuación para conseguir su homogeneización.

- 4ª.- Aparte tomamos 5 tubos por cada paciente o control, y en cada uno ponemos 3 cc. de Ficoll-Hypaque. A cada tubo así preparado le añadimos 4 ml. de la preparación inicial de sangre-PBS al 50%. Esta operación debe realizarse lentamente, haciendo que la mezcla sangre-PBS resbale por la pared del tubo para así poder crear una interfase y poder conseguir, mediante centrifugación, una separación por gradientes.
- 5ª.- Estos tubos así preparados deben ser contrapesados, una vez contrapesados, los introducimos en la centrifugadora durante un tiempo de 20 minutos, a una velocidad de 2.600 r.p.m. y a la temperatura ambiente.
- 6ª.- Una vez extraídos los tubos de la centrifugadora, observamos en ellos 4 niveles bien diferenciados: El superior, de color amarillento, corresponde al plasma sanguíneo; por debajo encontramos un anillo opaco formado por linfocitos y monocitos. Bajo este anillo de linfocitos, encontramos un tercer nivel transparente que corresponde al Ficoll-Hypaque y por último, en el fondo del tubo, vemos una formación de color rojo oscuro debido a los hematies.
- 7ª.- Mediante pipetas de Pasteur iniciaremos la extracción de estos anillos de linfocitos, de los 5 tubos, depositándolos en un solo tubo aparte. En esta operación de extracción hemos de tener en cuenta dos cosas: despreciar el resto de líquido de los 5 tubos y, tener especial cuidado de no extraer además Ficoll-Hypaque, debido a que posee cierta toxicidad celular.
- 8ª.- Al tubo que contiene los linfocitos provenientes de los 5 tubos

anteriores, le añadiremos PBS hasta que tengamos 10 cc., dicha composición la agitamos suavemente para mezclarlos. Una vez mezclados se introduce en la centrifugadora, a temperatura ambiente durante 10 minutos y a 1.600 r.p.m.

9^a.- Una vez centrifugado sacamos el tubo, del cual despreciamos el sobrenadante, dejando aproximadamente un mililitro de solución con su sedimento depositado en el fondo.

10^a.-Agitamos el tubo, para conseguir homogeneizar el mililitro que hemos conservado, añadimos de nuevo PBS hasta la cantidad de 10 ml. y volvemos a agitar y centrifugar a 1.600 r.p.m. y temperatura ambiente durante 10 minutos. Esta operación la repetiremos una vez más, con lo que habremos realizado tres lavados a los linfocitos.

11^a.-Tras este tercer lavado, solo dejamos un mililitro en el tubo, despreciando lo demás. Una vez agitado extraemos 20 microlitros, estos los unimos a 0'4 ml. de tinción de Turk en un tubo pequeño que hemos dispuesto aparte. De esta mezcla, así realizada, extraemos 20 microlitros.

12^a.-Esta cantidad de 20 microlitros, es colocada en una cámara de contaje de leucocitos Fush Rosentall y la observamos al microscopio óptico para poder ajustar, mediante la dilución oportuna, los linfocitos a 5 millones por ml. Para lo cual, contamos los linfocitos que veamos en cuatro interlineas de la cámara; el número así obtenido lo multiplicamos por 208.000, a este resultado, que viene dado en millones, le restamos 5 millones, este número se multiplica por 0'20, el resultante de esta operación se divide por cuatro y la

cantidad, así obtenida, es la que hay que añadir en ml. de PBS a la suspensión de linfocitos para obtener la concentración adecuada.

13º.-Una vez que hemos llegado a este punto, es cuando comenzamos a trabajar a temperatura de hibernación, lo que hacemos con objeto de detener el metabolismo celular, lo cual impedirá la desnaturalización de las proteínas. Para ello tomamos una cubeta, en la que introducimos una gradilla con los tubos y el recipiente de PBS; esta cubeta se rellena de hielo para mantener una temperatura aproximada de 0°C.

14º.-Descongelamos cada uno de los anticuerpos monoclonales (lo que se realiza por simple frotamiento con las manos) ya reconstituido anteriormente, tomando uno por cada paciente o control a estudiar y por cada tipo (OKT+4, OKT-8 y VEP-13).

15º.-Tomamos tres tubos pequeños por cada caso a estudiar, y lo marcamos con el nombre del monoclonal correspondiente, despues, en cada uno de ellos, depositamos 200 microlitros de la suspensión celular, añadiendole además 10 microlitros del anticuerpo monoclonal corespondiente. Se agita y comienza una incubación de 30 minutos. Cada 10 minutos de la incubación agitamos los tubos.

16º.-Al finalizar los 30 minutos de incubación se procede a un lavado con PBS frio, para lo cual añadimos 2 ml. a cada tubo y agitamos.

17º.-Se centrifuga esta suspensión a 1.600 r.p.m. durante 10 minutos. Cuando esta termina, se retira el sobrenadante dejando un residuo de 100 microlitros, al cual se le vuelven a añadir 2 cc. de PBS y

se vuelve a repetir el centrifugado.

18º.-Tras este segundo lavado retiramos el sobrenadante, dejando un residuo de 100 microlitros. Se agita para disolver los grumos celulares.

19º.-Reconstituimos el suero fluoresceinado, diluyendo al 1/20 en PBS frio, del cual se pondrá en cada tubo 100 microlitros. Momento en el que comienza una nueva incubación de 30 minutos en la oscuridad, para lo cual tapamos con papel opaco cada tubo. Cada 10 minutos se agitarán suavemente.

20º.-Al final del periodo de incubación, retiramos el papel opaco y procedemos a dos lavados con PBS frio, agitando y centrifugandolos a 1.600 r.p.m. durante 10 minutos.

21º.-Tras el último lavado se deja un residuo aproximado de 100 microlitros, al que añadimos una gota de medio de montaje glicerinado.

22º.-Mezclamos y depositamos una gota en el porta, procediendo a la lectura inmediata de los resultados.

23º.-Esta lectura se realiza en un microscopio de fluorescencia, usando la lente de 40 aumentos, bajo la cual hacemos un contaje del campo donde aparecen los linfocitos, después contamos bajo luz de fluorescencia y vemos de estos los que han sido marcados tanto en su membrana como en su citoplasma. Esta operación la realizamos hasta contar un total de 200 células y anotamos las que están marcadas con fluoresceína. Esta operación se repetirá para cada monoclonal,

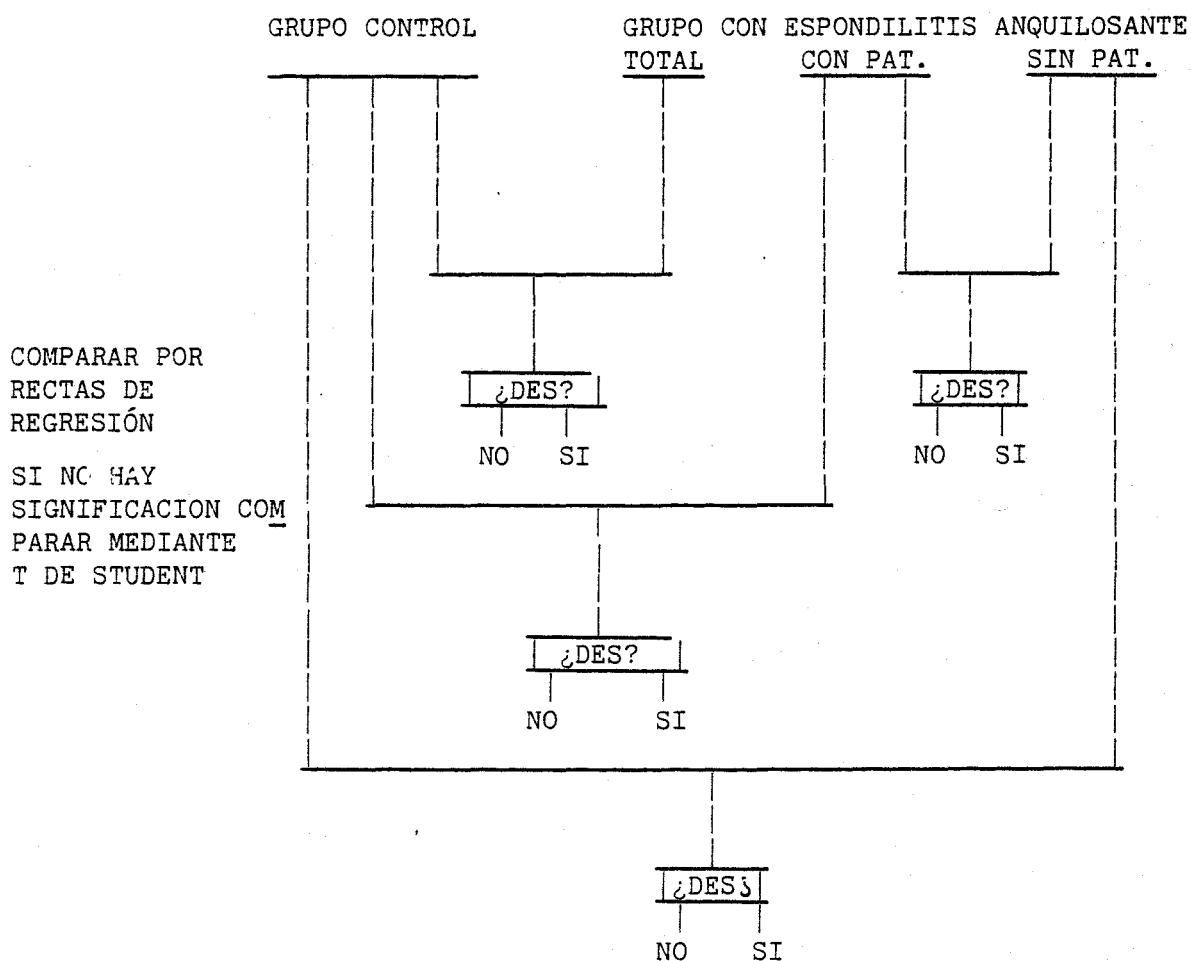
siendo esta la cifra, en porcentaje, de los linfocitos T-4, T-8 y NK que tiene el individuo en sangre periférica. Para obtener las cifras absolutas referiremos estos porcentajes a la fórmula leucocitaria.

Para saber el número total de linfocitos T colaboradores, T supresores y NK, se aplican los porcentajes obtenidos a la cifra de los linfocitos totales, que la obtenemos del hemograma, siendo este el resultado del número total de linfocitos T colaboradores, T supresores y NK.

A estos datos, así hallados, se les ha aplicado los siguientes análisis estadísticos:

- Para el HLA-B27, el sexo y el grado de evolución entre los grupos de estudio, se ha realizado un análisis mediante distribución Chi-2.
- Cuando hemos comparado los datos del estudio inmunológico y hemos tenido en cuenta el sexo como un parametro que pudiera influir en ello, hemos usado un análisis de distribución de la varianza, aplicando después una T de Student para comparar los valores de los grupos con diferencias estadísticamente significativas, pero por grupos de datos entre pacientes del mismo sexo.
- Y por último, al tener en cuenta que la edad pudiese influir en estos datos, se ha aplicado el siguiente análisis estadístico: (Ver esquema en la página siguiente).

EDAD --- LEUCOCITOS
 LINFOCITOS %
 LINFOCITOS TOTALES
 LINFOCITOS T COLABORADORES %
 LINFOCITOS T COLABORADORES TOTALES
 LINFOCITOS T SUPRESORES %
 LINFOCITOS T SUPRESORES TOTALES
 INDICE T4/T8
 CELULAS NK %
 CELULAS NK TOTALES



GRUPO CON ESPONDILITIS ANQUILOSANTE:

*GRUPO TOTAL

*SUBGRUPOS CON/SIN PATOLOGIA:

- QUERATOCONJUNTIVITIS SECA (QCS)
- IRITIS
- QUERATOCONJUNTIVITIS ALÉRGICA (QCA)
- CATARATAS (CAT.)

RESULTADOS

Vamos a comenzar haciendo una distribución de nuestros resultados en dos grandes grupos:

GRUPO I.- Pacientes estudiados oftalmologicamente.

GRUPO II.- Pacientes y controles estudiados inmunologicamente.

GRUPO I

Este grupo está constituido por 40 pacientes diagnosticados consecutivamente de espondilitis anquilosante, que han sido estudiados por nosotros en la Sección de Córnea y Segmento Anterior del Servicio de oftalmología del Hospital Universitario de Sevilla, siguiendo el protocolo clínico habitual de esta sección, y cuyas características de distribución como muestra, vamos a reflejar en relación a:

1. Edad y sexo.
2. Antígeno de histocompatibilidad B27.
3. Parametros clínicos.
4. Analítica.
5. Patología ocular encontrada.

I.1. DISTRIBUCIÓN POR EDAD Y SEXO.--

Los 40 pacientes estudiados por nosotros presentan la siguiente distribución respecto a la edad, al sexo y a ambos conjuntamente:

I.1.1. Edad.--

La muestra estudiada por nosotros arrojó una media de edad en el momento de su estudio de 39'37 años, no estando ningún paciente por debajo de los 20 años ni por arriba de los 70. Para ver su distribución hemos organizado intervalos de edad de 10 en 10 años, con la siguiente secuencia: 20-30, 30-40, 40-50, 50-60 y 60-70 años.

Observamos que el intervalo con mayor número de pacientes es el de 30 a 40 años con 14 pacientes; seguido de los dos grupos de edad de 20 a 30 y de 50 a 60 años con 9 pacientes cada uno. El siguiente en importancia es el de 40 a 50 años con 7 pacientes y, por último, el de 60 a 70 años, con un solo paciente.(Ver diagrama 1).

I.1.2. Sexo.--

En relación a este parametro encontramos los siguientes resultados:

De los 40 pacientes 36 son hombres y 4 son mujeres, lo que da unos porcentajes del 90 y del 10% respectivamente.

Esta relación otorga una proporción de 9 hombres por cada mujer.
(Ver diagrama 2).

DIAGRAMA 1: Distribución por Edades

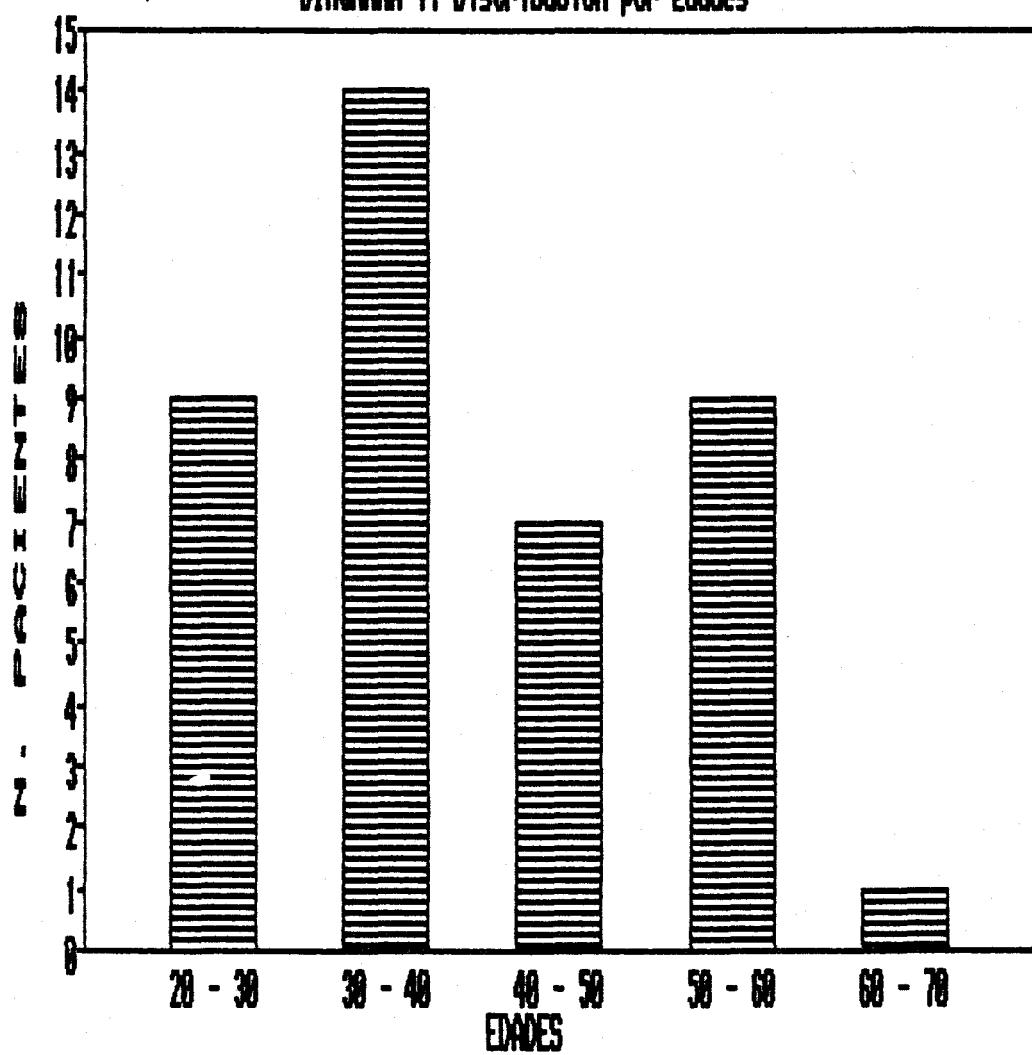
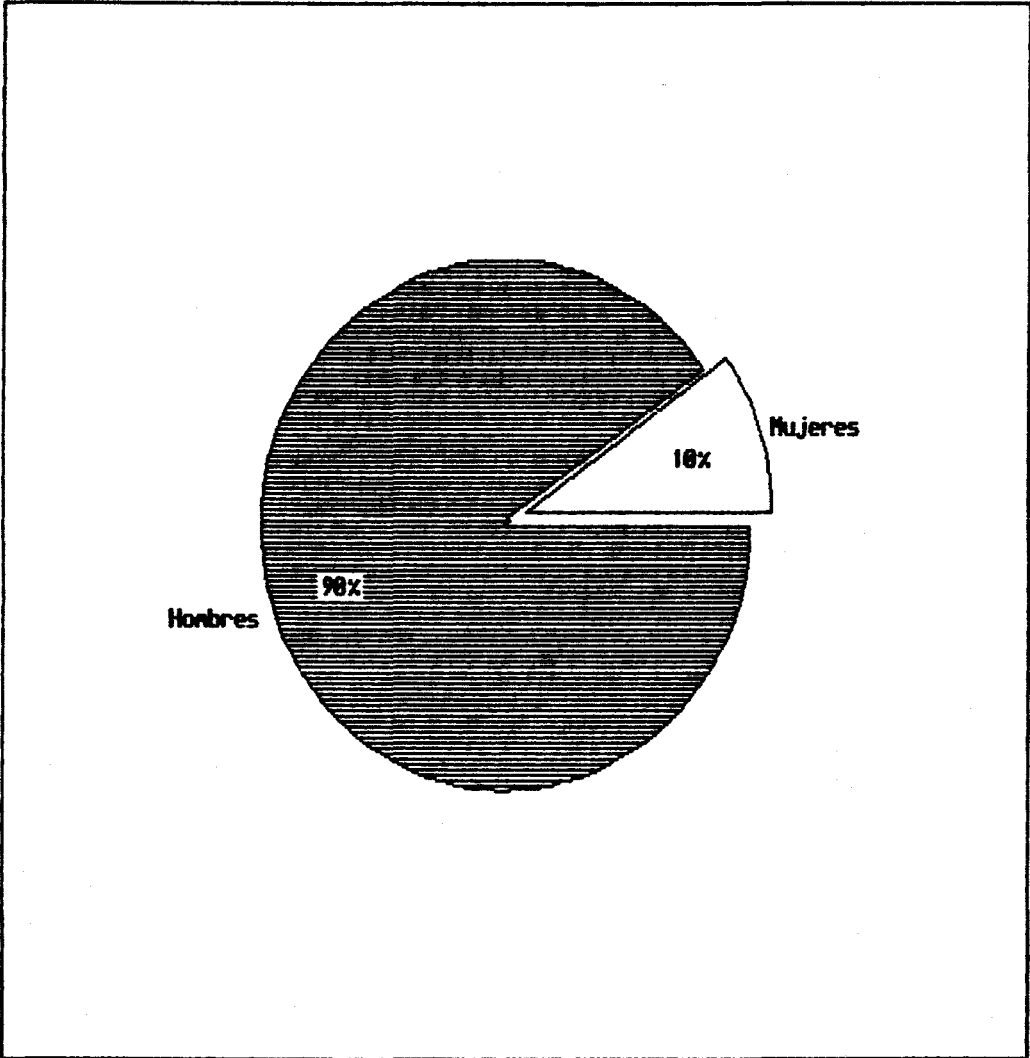


DIAGRAMA 2: Distribución por sexos

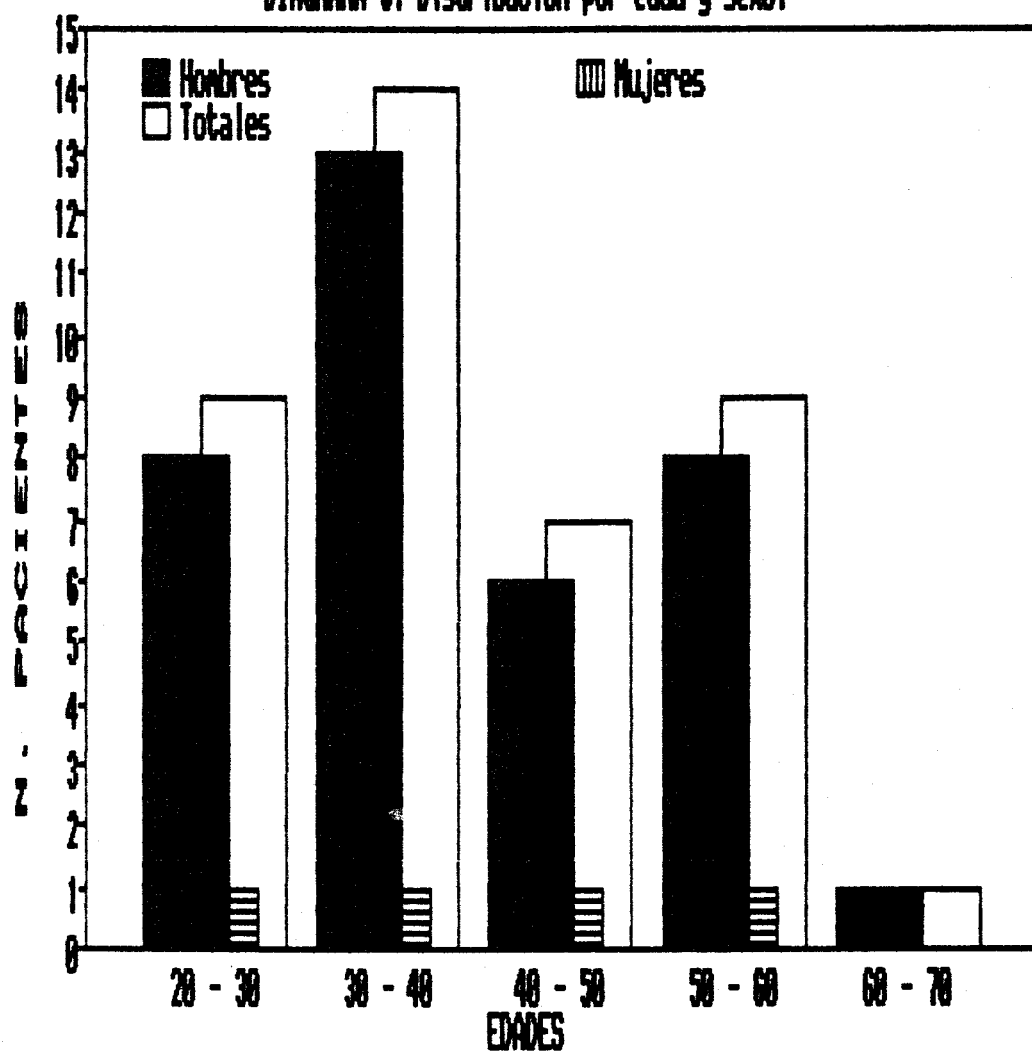


I.1.3. Relación edad-sexo.-

En este apartado relacionaremos conjuntamente los dos apartados anteriores, y así observamos que se distribuyen de la siguiente forma:

En el grupo de edad de 20 a 30 años tenemos 8 varones y 1 hembra, en el de 30 a 40 años son 13 varones y 1 hembra, también encontramos una hembra en los dos siguientes grupos junto a 6 y 8 varones respectivamente, estando el último grupo, de los 60 a 70 años, formado por un solo paciente varón. (Ver diagrama 3 en la página siguiente).

DIAGRAMA 3: Distribución por edad y sexo.



I.2.- ANTIGENO DE HISTOCOMPATIBILIDAD B27.

Respecto a la muestra estudiada por nosotros y en su relación con el parámetro genético HLA-B27 hemos encontrado que:

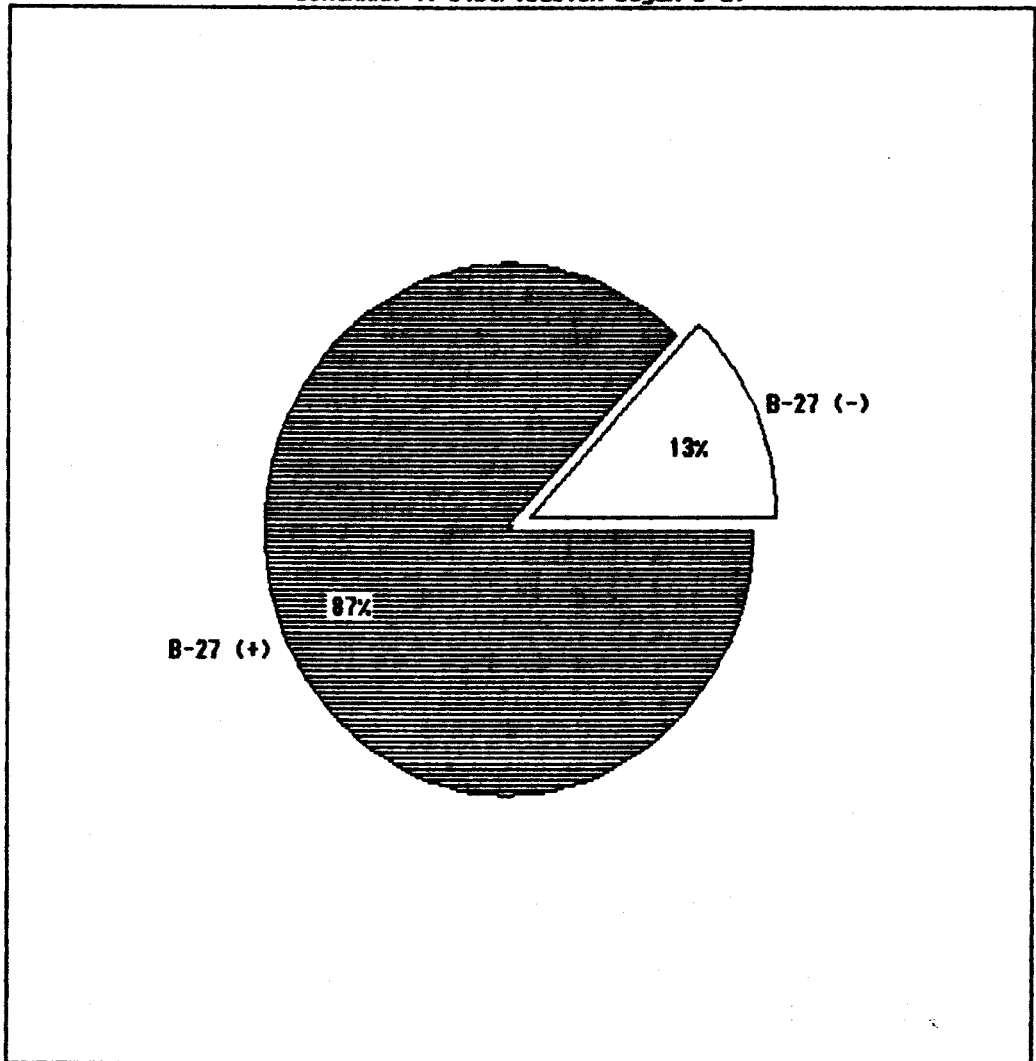
De los 40 pacientes, 35 son positivos para el antígeno HLA-B27, siendo el resto (5 pacientes) negativos, lo que nos da un porcentaje de positividad para el HLA-B27 del 87'5%. (Diagrama 4).

Si a su vez lo relacionamos con el sexo, observamos que existen 36 pacientes varones de los cuales, 25 son B27(+) y 5 son B27(-), mientras que las mujeres son todas B27(+), como podemos observar en el cuadro siguiente:

HLA B-27	HOMBRES	MUJERES	TOTALES
POSITIVO	31	4	35
NEGATIVO	6	0	5
TOTALES	36	4	40

CUADRO 1.-Distribución de los pacientes por sexo y HLA-B27.

DIAGRAMA 4: Distribución según B-27



I.3. PARAMETROS CLÍNICOS.-

Aquí encuadramos dos aspectos de la enfermedad que nos parecen importantes en su curso, como son:

1. Tiempo de evolución.
2. Grado de afectación radiológica.

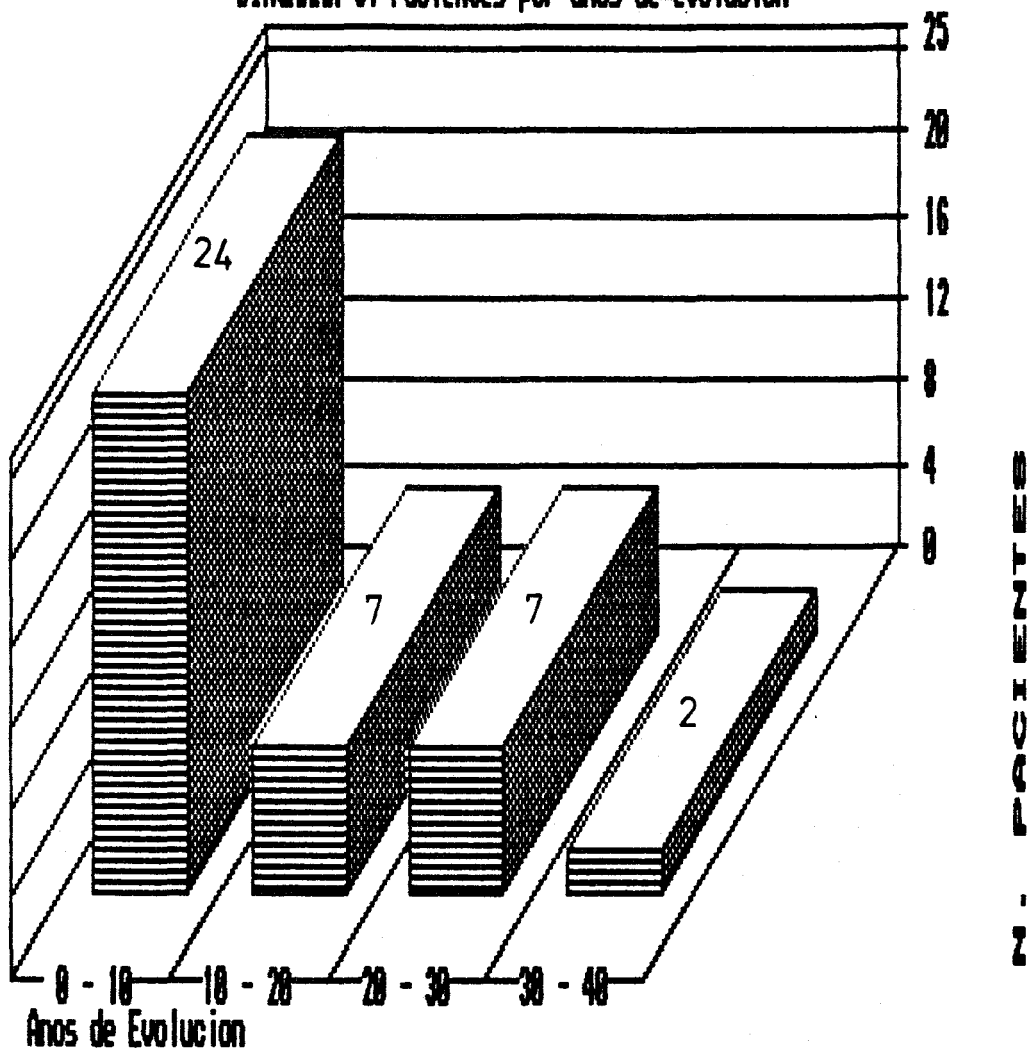
I.3.1. Tiempo de evolución.-

Los pacientes estudiados por nosotros presentan un tiempo medio de evolución, al ser vistos por nosotros, de 12'5 años, con valores minimos y máximos de 1 y 35 años, respectivamente.

Para ver su distribución en este tiempo, lo hemos dividido por estadios de 10 años (0-10, 10-20, 20-30 y 30-40).

Observamos que el grupo más numeroso es el de 0 a 10 años con 24 pacientes, seguido de los dos siguientes grupos (10-20 y 20-30) que tienen el mismo número de pacientes -7-, quedando 2 pacientes en el estadio 30-40 años.(Ver diagrama 5 en la página siguiente).

DIAGRAMA 5: Pacientes por años de evolución



Si además observamos como se distribuyen estos estadios con respecto al sexo, tenemos que:

En el intervalo de 0 a 10 años, donde hay 24 pacientes, tenemos 22 hombres y 2 mujeres estando las dos mujeres restantes una en cada uno de los dos siguientes estadios. (Ver cuadro 2).

AÑOS DE EVOLUCIÓN	HOMBRES	MUJERES	TOTALES
1 - 10	22	2	24
11 - 20	6	1	7
21 - 30	6	1	7
31 - 40	2	0	2
TOTALES	36	4	40

CUADRO 2.- Distribución según los años de evolución.

I.3.2. Grado de Evolución Radiológica.-

Siendo la articulación sacroilíaca la que suele afectarse primariamente y, por tanto, la sacroileitis radiológica un rasgo principal en el diagnóstico de la Espondilitis Anquilosante, ya que se necesita de su presencia para llegar al diagnóstico, es por lo que hemos tomado como pauta para ver el grado de afectación y así lo hemos dividido en cuatro grados:

- I. Pseudoensanchamiento.
- II. Erosiones marginales con irregularidad de los bordes y de la anchura de la articulación.
- III. Fusión más extensa de la articulación, estrechamiento y refuerzo subcondral.
- IV. Fusión completa. Articulación prácticamente desaparecida por anquilosis (articulación fantasma).

Sentada estas bases, veamos la distribución de la muestra con respecto a ello:

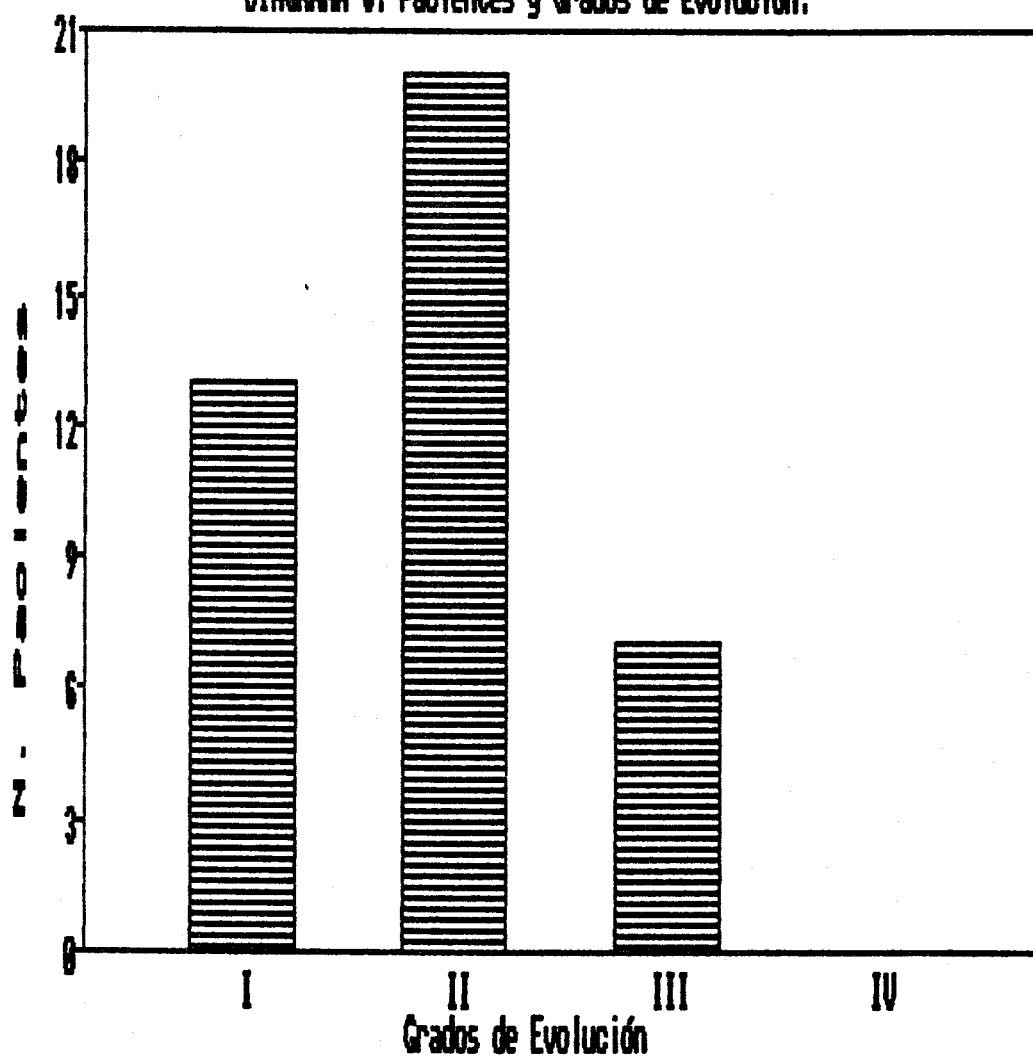
En el grupo de evolución radiológica de grado I, encontramos 13 pacientes de los cuales 12 son hombres y 1 es mujer.

El grupo más numeroso es el II, donde encontramos 20 pacientes, 17 de ellos son hombres y 3 son mujeres.

En el grado III encontramos 7 pacientes, todos hombres.

Ninguno de nuestros pacientes se encuentran en grado IV. (Ver diagrama 6 y cuadro 3).

DIAGRAMA 6: Pacientes y Grados de Evolución.



GRADOS DE EVOLUCION RX	HOMBRES	MUJERES	TOTALES
I	12	1	13
II	17	3	20
III	7	0	7
IV	0	0	0

CUADRO 3.- Distribución según grado afectación radiológica.

I.4. ANALITICA.-

En este apartado nos vamos a referir a varios parametros analíticos encontrados:

La velocidad de sedimentación globular se encuentra ligeramente elevada en 10 de los 40 pacientes, con valores entre 20 y 40 mm en la primera hora.

Las pruebas reumáticas, en general, son negativas, existiendo positividad de la proteina C reactiva en 7 pacientes y elevación del titulo de ASLO en otros 2 pacientes.

El proteínograma, se les ha realizado a 12 de los 40 pacientes, encontrando que en 5 pacientes existen discretas alteraciones, entre las que podemos referir: ligeros aumentos de las fracciones alfa-2, beta y ganma y en 1 paciente ligera disminución de la fracción alfa-1.

Y por último, los inmunocomplejos, que se les ha practicado a 12 pacientes, detectandose títulos elevados en 4 de ellos (33'3%).

I.5. PATOLOGÍA OCULAR ENCONTRADA.-

Una vez realizado el estudio clínico oftalmológico de los 40 pacientes hemos obtenido los resultados siguientes:

El 77'5 % de los pacientes (31 de los 40) presentaban algún tipo de patología ocular (diagrama 7).

Esta patología viene dada por un solo proceso en el 71% de los casos (22 de los 31 pacientes) y por dos o más procesos en el 29% restante (9 de 31).

De estos 31 pacientes con afectación ocular encontramos como casuística más frecuente la queratoconjuntivitis seca con 15 casos, a ella le sigue la uveitis aguda anterior con 6 casos, la catarata con 4 casos, la queratoconjuntivitis alérgica con 3 casos, con 2 casos encontramos la blefaritis escamosa y la queratoconjuntivitis folicular aguda y en un solo paciente encontramos los siguientes procesos: pterigi^on, glaucoma crónico simple, vasculitis y signos de esclorosis vascular arteriolar. Este último grupo aparece en la representación gráfica con el epígrafe de Otros. (Ver diagrama 8).

DIAGRAMA 7: Pacientes con/sin Patologia

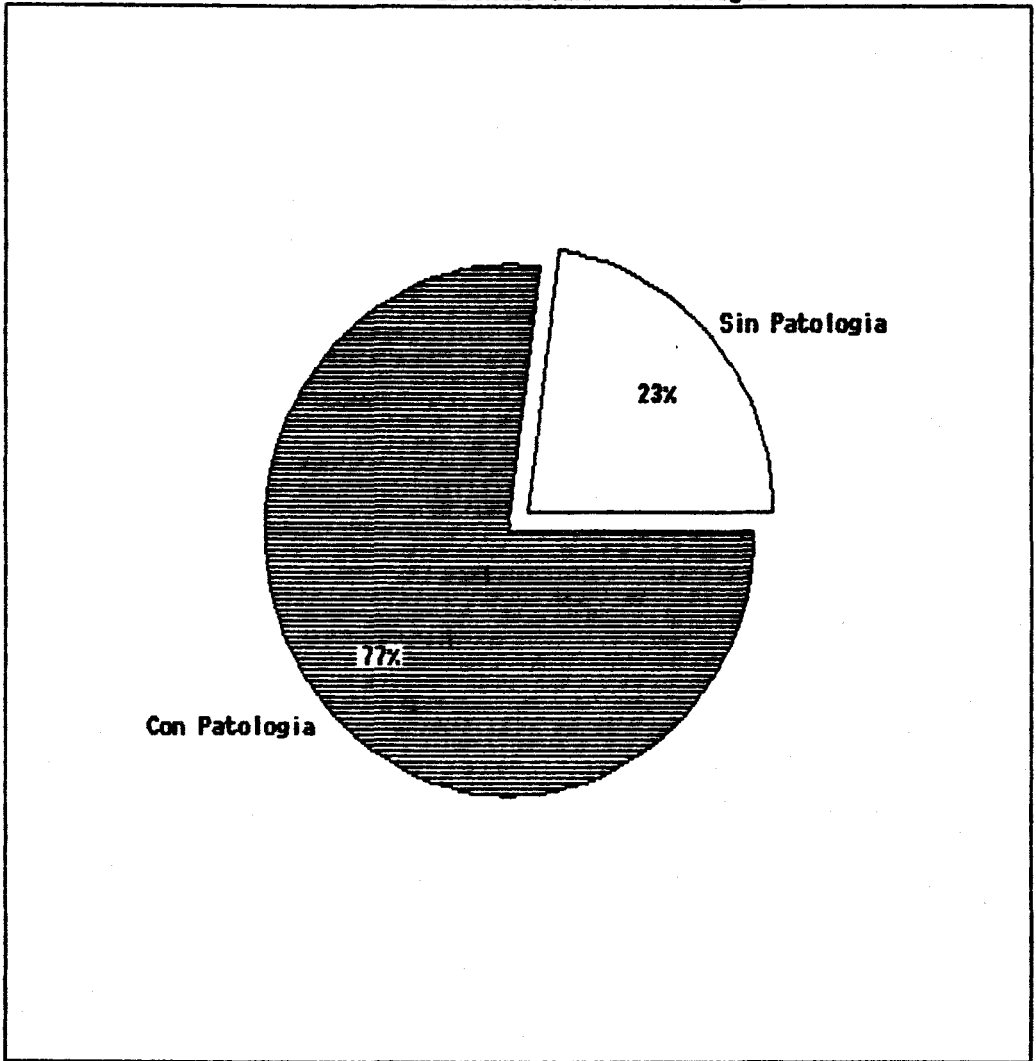
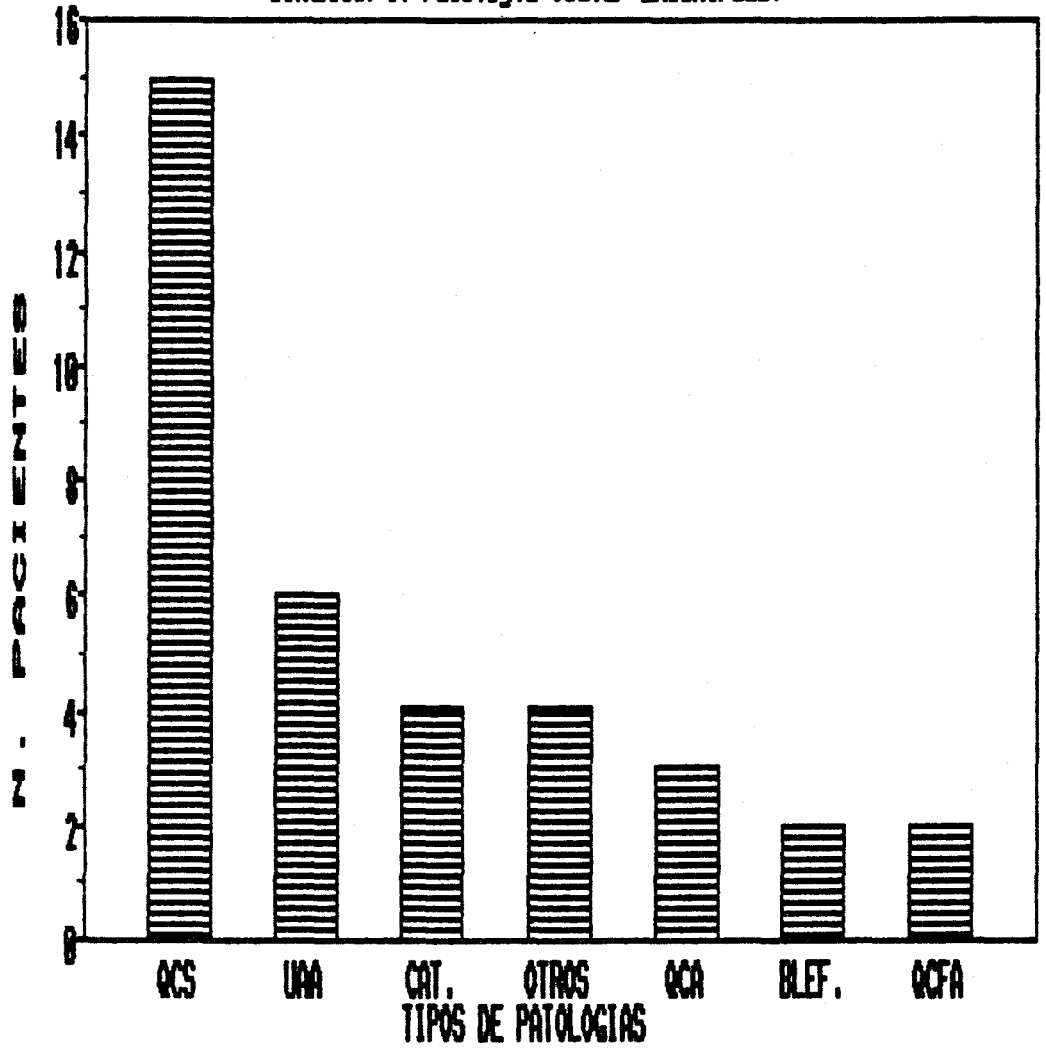


DIAGRAMA 8: Patología Ocular Encontrada.



I.5.1. Queratoconjuntivitis Seca.-

El grupo afecto de queratoconjuntivitis seca está formado por 15 pacientes, por lo que su incidencia en nuestra casuística es del 35'5%.

Estos pacientes tienen una media de edad de 41'5 años, con una desviación estandar de 12'5 años, no existiendo diferencias estadísticamente significativas (T de Student) al comparar la edad de este grupo con los no afecto de queratoconjuntivitis seca.

Este grupo de 15 pacientes lo forman 14 hombres y 1 mujer, lo cual no ofrece diferencias estadísticamente significativas (Chi-2) al compararlo con el resto de la muestra.

Con referencia al antígeno HLA-B27 este grupo, es mayoritariamente positivo, dado que de los 15 pacientes, 14 son positivos (13 hombres y 1 mujer) y un solo paciente es HLA-B27 negativo, por lo que no existen diferencias estadísticamente significativas (Chi-2) al compararlos con el grupo no afecto de queratoconjuntivitis seca.

El tiempo de evolución, en cuanto a la espondilitis anquilosante de estos pacientes, da una media de 14'2 años; y en cuanto a su evolución radiológica, se encuentran en más del 50% en grado II, por lo que ninguno de estos dos parámetros ofrece diferencia estadísticamente significativa con respecto al grupo no afecto por la queratoconjuntivitis seca.

Hemos valorado, dentro de esta patología, la existencia o no de xerostomia, y hemos comprobado la presencia de este en 4 de los 15 pa

cientes.

Por último estudiamos el test de Schirmer y se comprobó que era significativamente más bajo que en el resto de la muestra ($p < 0'0005$), este estudio se realizó por medio de una T de Student.

I.5.2. Uveitis aguda anterior.-

Esta es de tipo no granulomatoso y se presenta en 6 de los 40 pacientes, siendo recidivante en 2 de ellos. Esta patologia ofrece un porcentaje de incidencia -en nuestro estudio- del 15%.

Su media de edad es de 45 años frente a 39 de los no afectados de uveitis aguda anterior, lo que ofrece diferencias estadísticamente significativas ($p < 0'05$) (T de Student).

Respecto al sexo, todos los pacientes eran varones, lo cual no ofrece diferencias estadísticamente significativas frente a los pacientes sin iritis.

En cuanto al HLA-B27 todos los pacientes son B27 positivos, lo que no ofrece diferencias estadísticamente significativas tras análisis de Chi-2.

Respecto al tiempo de evolución tenemos un tiempo medio de 24'16 años, con una desviación estandar de 7'5 años, lo que no ofrece diferencias estadísticamente significativas (T de Student) frente a pacientes sin iritis.

Respecto al grado de afectación radiológica encontramos 3 pacientes con grado II de afectación, 2 en grado III y 1 en grado I, lo que no ofrece diferencias estadísticamente significativas respecto a los pacientes que no padecen uveitis aguda anterior.

I.5.3. Cataratas.-

En nuestra casuística hemos encontrado 4 casos de catarata (10%), siendo uno de estos casos debida a un traumatismo, por lo que solo nos referiremo a los otros tres casos.

De estos tres pacientes uno presentaba una catarata bilateral, otro presentaba catarata en el ojo derecho y esclerosis de cristalino en el ojo izquierdo y el tercero solo tenia catarata monolateral.

Los pacientes afectos de cataratas tienen una media de edad de 44 años, con una desviación estándar de 15 años, que tras aplicar el test estadístico, mediante T de Student, no ofrece diferencias estadísticamente significativas.

El tiempo medio de evolución de la espondilitis en estos pacientes es de 24'3 años, lo que es significativamente mayor ($p < 0'05$) para estos pacientes tras analisis mediante T de Student.

Con relación al HLA-B27 todos los pacientes espondilíticos afectos de cataratas son B27 positivos, lo cual mediante analisis estadístico Chi-2 no ofrece diferencias estadísticamente significativas.

Y por último, respecto al grado de afectación radiológica vemos que todos nuestros pacientes se encuentran en grado II, lo que no ofrece diferencias estadísticamente significativas (Chi-2) respecto al resto de la muestra no afectos de cataratas.

I.5.4. Queratoconjuntivitis Alérgica.-

En nuestro estudio hemos contabilizado 3 pacientes con esta patología, lo que representa una incidencia en nuestra casuística del 7'5%.

La edad media de este grupo es de 25'6 años frente a los 41'2 años de los pacientes no afectados de queratoconjuntivitis alérgica, lo cual mediante análisis estadístico por T de Student da una significación estadística con $p < 0'05$.

Su sexo y HLA-B27 no ofrecen diferencias estadísticamente significativas respecto a los pacientes espondilíticos no afectados de queratoconjuntivitis alérgica, como así mismo ocurre para el grado de afectación radiológica.

Y por último que su tiempo medio de evolución, que es de 7 años, no da diferencias estadísticamente significativas mediante el test estadístico T de Student con respecto a los pacientes que no padecen esta afección.

GRUPO II

En este grupo se encuentran encuadrados los 28 controles sanos y los 30 pacientes -escogidos tras aplicarles los criterios de selección- a todos los cuales y de forma consecutiva se les ha practicado el estudio inmunológico.

Tras la realización de este estudio y aplicando la técnica expuesta, obtuvimos una serie de porcentajes para los linfocitos T colaboradores (T4), linfocitos T supresores (T8) y células NK, cuya representación grafica podemos observar en las figuras 1,2 y 3, esquematizados por cada paciente por patología y para el grupo control.

Estos porcentajes referidos a los datos de los linfocitos absolutos obtenidos del hemograma nos dan los valores totales de las células investigadas, lo que exponemos en la Tabla XII para los controles y en la tabla XIII para los pacientes, en la cual también reflejamos su patología ocular y los datos mas característicos con respecto a la Espondilitis Anquilosante.

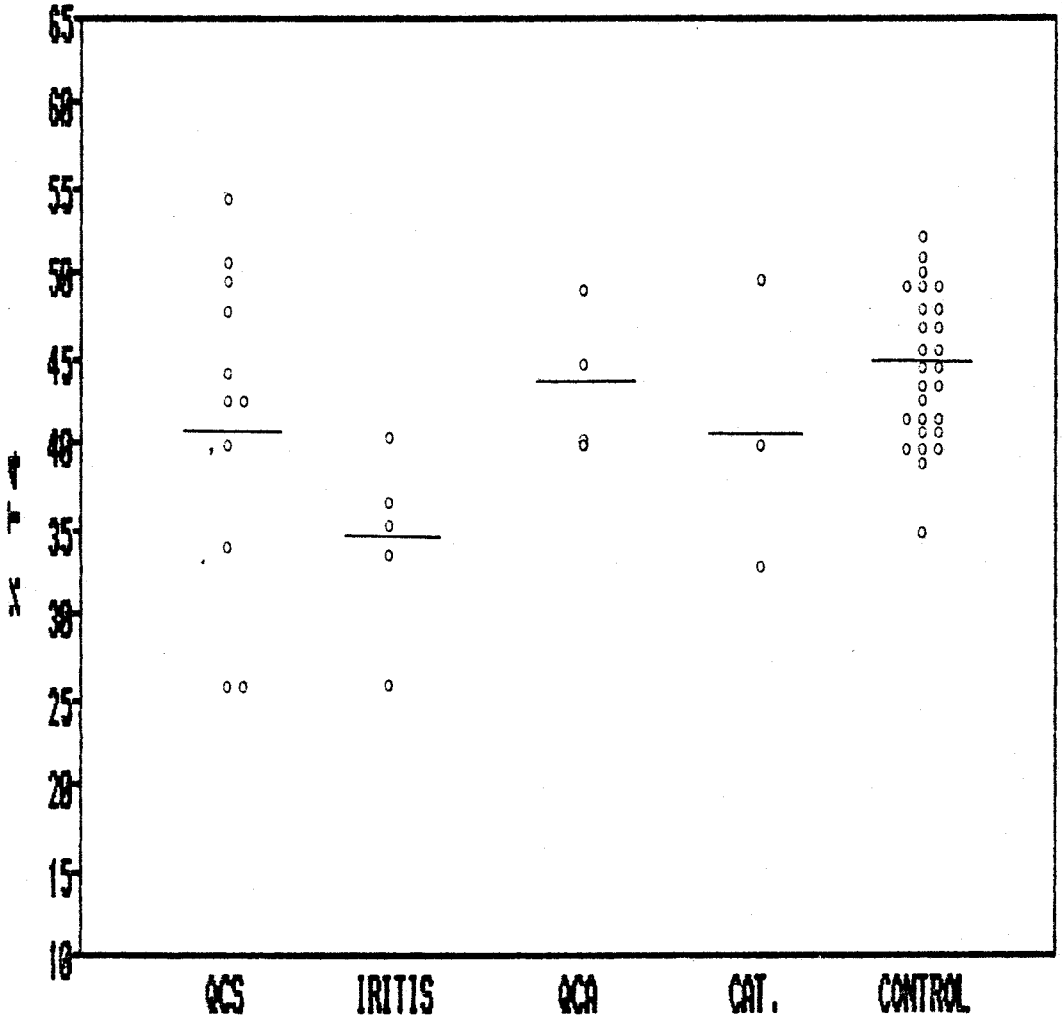


FIGURA 1.- Valores porcentuales y valor medio (—) de los linfocitos T4 por grupo de pacientes y control.

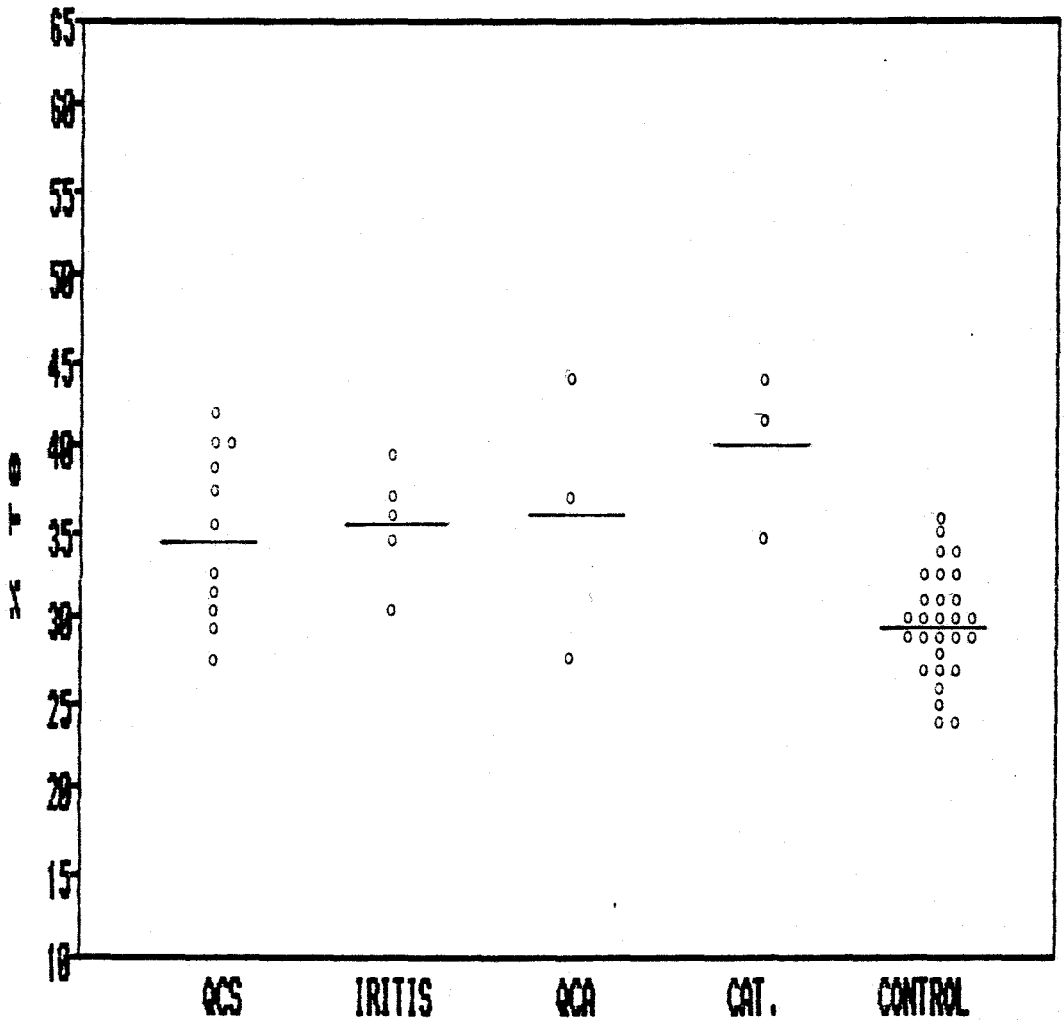


FIGURA 2.- Valores porcentuales y valor medio (—) de los linfocitos T8 por grupo de pacientes y control.

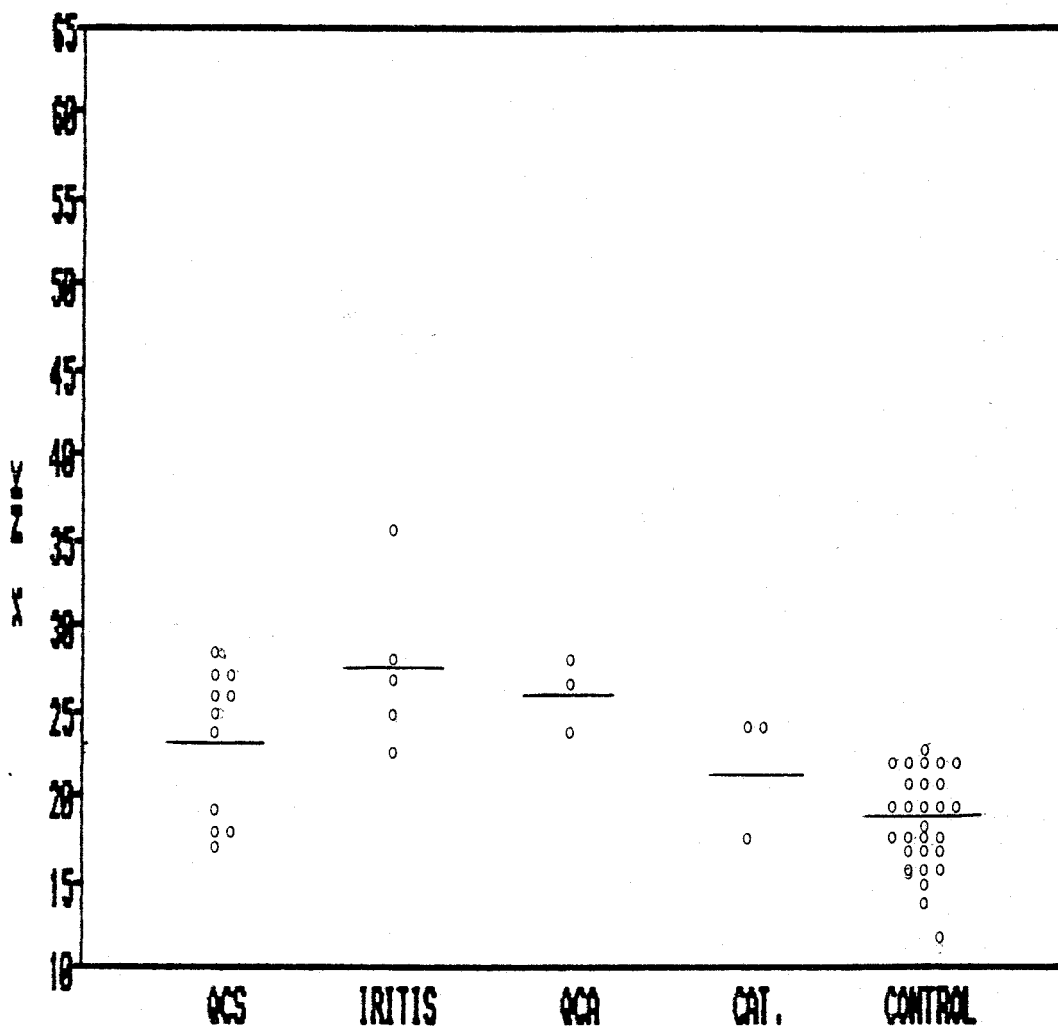


FIGURA 3.- Porcentaje de células NK y valores medios(—) de los pacientes por grupo de patología y para el control.

Control	Sexo	Edad	Leucoc	% Linf TOT.LINFO	% T4 TOTAL T4	% T8 TOTAL T8	% NK TOTAL NK	T4/T8				
1	V	25	8300	45	3725	40	1494	29	1083	20	745	1.380
2	H	25	10700	25	2675	47	1257	31	829	21	562	1.516
3	V	25	7900	41	3239	44	1425	25	809	16	518	1.761
4	V	24	7200	32	2304	43	990	24	552	23	530	1.793
5	V	26	9700	30	2910	51	1484	29	843	15	437	1.760
6	V	26	6600	40	2640	46	1214	34	897	22	581	1.353
7	V	32	6000	45	2700	48	1296	27	729	17	459	1.778
8	V	34	10500	28	2940	47	1381	30	882	18	529	1.566
9	V	31	6200	46	2852	49	1397	30	855	18	513	1.634
10	V	34	9200	34	3128	45	1407	33	1032	20	626	1.363
11	V	27	6200	47	2914	46	1340	29	845	22	641	1.586
12	V	32	9600	27	2592	41	1062	26	673	16	415	1.578
13	V	32	7100	46	3266	47	1535	33	1077	20	653	1.425
14	V	31	8300	34	2822	40	1128	33	931	18	508	1.212
15	H	35	8600	29	2494	49	1222	30	748	12	299	1.634
16	V	26	12700	21	2667	50	1333	34	906	22	587	1.471
17	V	28	8800	40	3520	42	1478	28	985	20	704	1.501
18	V	40	6600	52	3432	48	1647	36	1235	17	583	1.334
19	V	28	7600	36	2736	42	1149	24	656	21	575	1.752
20	V	29	6600	36	2376	52	1235	31	736	14	333	1.678
21	V	56	7500	27	2025	41	830	29	587	19	385	1.414
22	V	50	6100	34	2074	42	871	30	622	20	415	1.400
23	V	50	9000	28	2520	40	1008	29	730	16	403	1.381
24	H	50	7800	38	2964	35	1037	27	800	22	652	1.296
25	V	65	7200	31	2232	39	870	27	602	18	402	1.445
26	V	56	7500	30	2250	45	1012	31	697	22	495	1.452
27	V	54	7100	38	2698	44	1187	30	809	17	459	1.467
28	V	47	8100	32	2592	49	1270	35	907	21	544	1.400

TABLA XII.- Datos generales del grupo control.

N° Prot	Sexo	Edad	G° Evol	B-27	GCS	UAA	GCA	CAT.	Leucoc	% Linf	TOT.LINFO	% T4	TOTAL T4	% T8	TOTAL T8	% NK	TOTAL NK	T4/T8
157	V	32	II	+	-	-	-	-	9200	26	2392	44	1052	33	789	20	478	1.333
383	V	57	III	+	+	-	-	-	7600	46	3496	43	1503	27	943	18	629	1.594
410	V	44	II	+	-	-	-	-	11000	32	3520	48	1689	35	1232	28	985	1.371
411	V	45	III	+	-	-	-	-	10200	36	3672	45	1652	32	1175	19	697	1.406
412	V	48	II	+	+	+	-	-	4700	40	1880	27	507	37	695	25	470	0.729
640	V	53	II	+	-	-	-	-	10000	41	4100	23	943	27	1107	16	656	0.852
718	V	59	III	+	-	+	-	-	8600	30	2580	42	1083	30	774	27	696	1.399
814	V	31	II	+	-	+	-	-	9300	38	3534	37	1307	35	1236	23	812	1.057
839	H	27	I	+	-	-	-	-	8700	32	2784	43	1197	39	1085	31	863	1.103
847	V	42	II	+	+	-	-	-	9100	28	2548	48	1223	31	789	19	484	1.550
855	V	34	I	+	+	-	-	-	7500	46	3450	51	1759	39	1345	17	586	1.308
859	V	24	I	+	-	-	+	-	7000	46	3220	49	1577	37	1191	28	901	1.324
864	H	36	II	+	+	-	-	-	6300	34	2142	27	578	29	621	26	556	0.931
865	V	23	I	+	-	-	+	+	7000	50	3500	40	1400	44	1540	24	840	0.909
871	V	43	II	+	-	-	-	-	8100	35	2835	33	935	38	1077	22	623	0.868
872	V	36	II	+	+	-	-	-	7600	40	3040	34	1033	42	1276	27	820	0.810
874	V	30	II	+	-	-	+	-	6900	28	1932	45	869	28	540	27	521	1.609
875	V	29	I	+	+	-	-	-	7400	36	2664	44	1172	39	1038	28	745	1.129
885	V	39	II	-	+	-	-	-	8600	35	3010	54	1625	38	1143	27	812	1.422
886	V	56	III	+	-	+	-	-	11000	32	3520	38	1337	39	1372	28	985	0.974
893	V	26	I	+	+	-	-	-	7200	29	2082	43	897	30	624	26	541	1.438
906	V	49	II	+	-	-	-	+	8800	28	2464	33	813	42	1034	18	443	0.786
1028	V	37	III	+	+	-	-	-	7900	36	2844	40	1137	32	910	18	511	1.249
1184	V	25	I	-	-	-	-	-	8300	31	2573	47	1209	45	1157	32	823	1.045
1471	V	56	II	+	+	-	-	+	7800	32	2496	50	1248	35	873	24	599	1.430
1477	V	34	II	-	-	-	-	-	5400	34	1836	54	991	34	624	20	367	1.588
1497	H	45	II	+	-	-	-	-	7400	32	2368	37	876	32	757	30	710	1.157
1586	V	50	II	+	-	-	-	-	6800	34	2312	39	901	42	971	35	809	0.928
1593	V	52	II	+	-	+	-	-	7300	31	2263	34	769	36	814	36	814	0.945
1602	V	31	I	-	-	-	-	-	9100	28	2548	36	917	40	1019	29	738	0.900

TABLA XIII.- Datos generales de los pacientes.



FOTO 1: Linfocitos OKT-4(+).

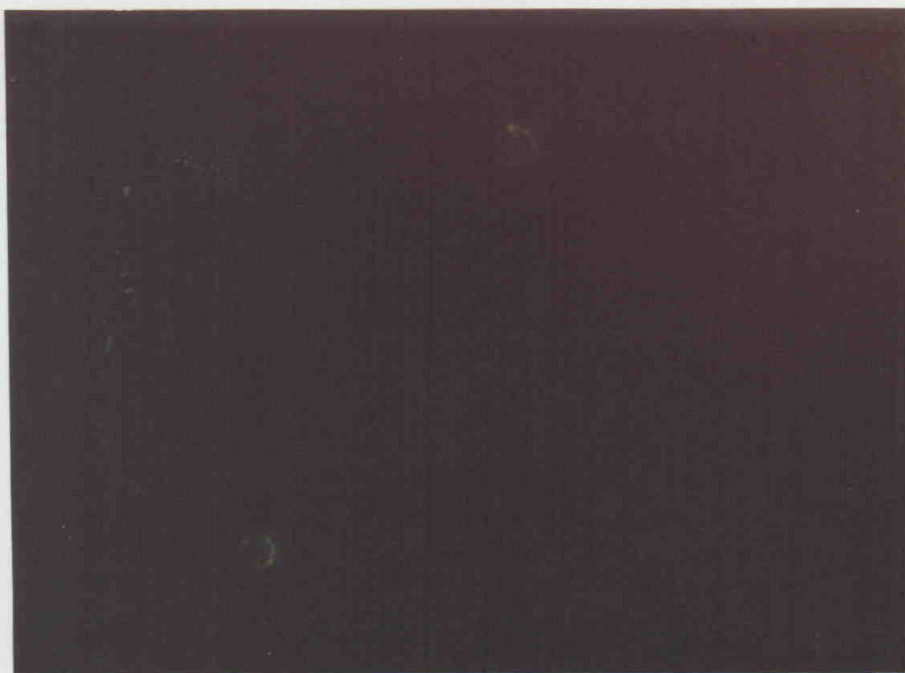


FOTO 2: Linfocitos OKT-4(+).



FOTO 3: Linfocitos OKT-8+.

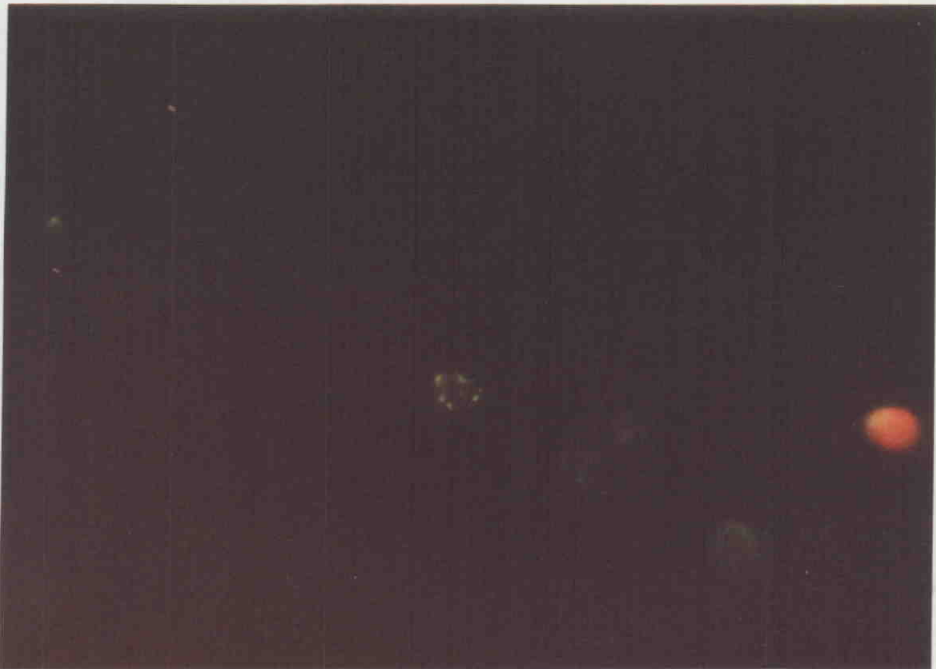


FOTO 4: Linfocitos OKT-8+.

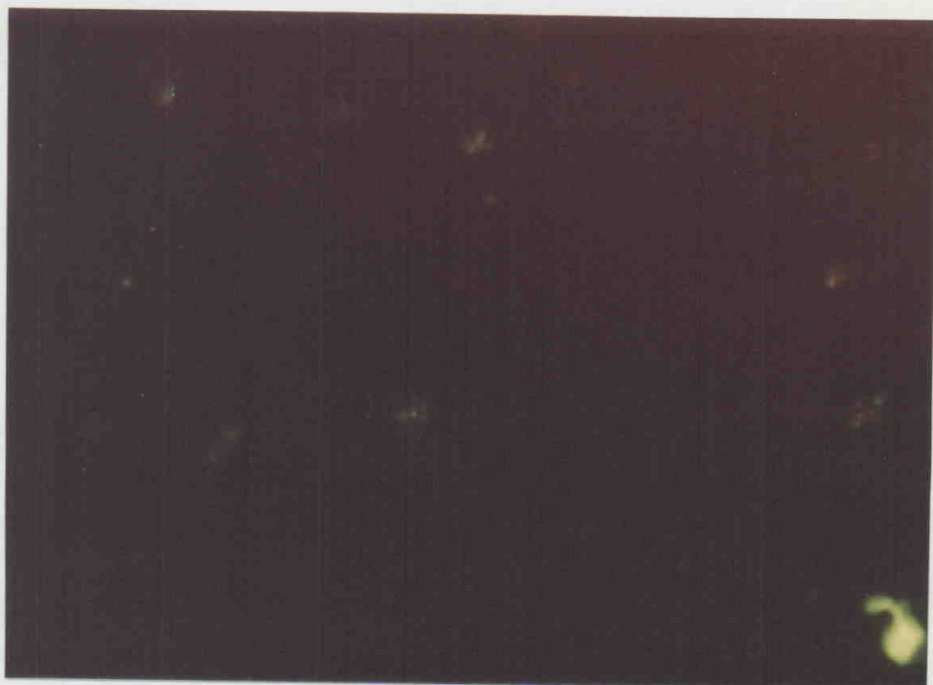


FOTO 5: Células NK.



FOTO 6: Células NK.

II.1. GRUPO CONTROL.-

Este grupo está formado por 28 individuos sanos, de los cuales 25 son hombres y 3 son mujeres. Su media de edad es de 36'35 años.

Los datos obtenidos de su hemograma y del estudio inmunológico, que podemos ver en la Tabla XII, ofrecen unos valores medios y unas desviaciones estandar que exponemos seguidamente ya que sus valores se verán posteriormente, reflejados en diagramas, junto a los de los pacientes.

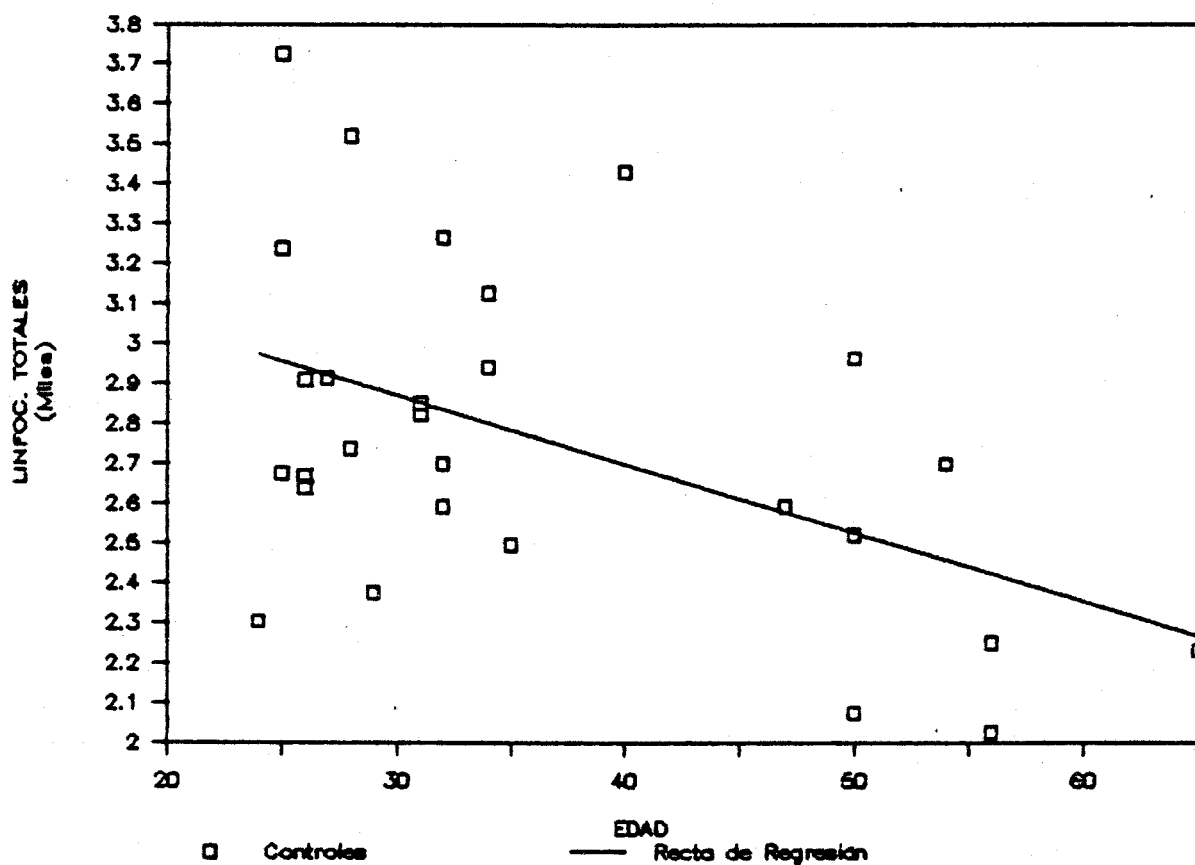
	VALOR MEDIO	DESVIACIÓN ESTÁNDAR
Leucocitos	8025	+/-1590
Linfocitos %	35,4	+/-7,74
Linfocitos Totales	2760	+/-423
Linfocitos T4 %	44,71	+/-4,14
Linfocitos T4 totales	1234	+/-217
Linfocitos T8 %	29,78	+/-3,16
Linfocitos T8 totales	823	+/-164
Indice T4/T8	1,511	+/-0,161
Células NK %	18,82	+/-2,78
Células NK totales	522	+/-112

Cuando analizamos los resultados de todos los parametros del hemograma y del estudio inmunológico obtenidos por nosotros, en relación a la edad y al sexo observamos que:

- Con respecto a la edad existe una disminución de los linfocitos totales a lo largo de ella ($p < 0'05$), esta misma significación estadística ($p < 0'05$) aparece para los linfocitos T4 porcentua

les en su descenso a lo largo de la vida y se hace aún más no
toria ($p < 0'001$) para los linfocitos T4 totales y por lo tanto
también la observamos ($p < 0'05$) para el índice T4/T8. Esta correl
lación con respecto a la edad no la encontramos para los
linfocitos T8 y para las células NK (ver gráficas 1,2,3,4
y 5).

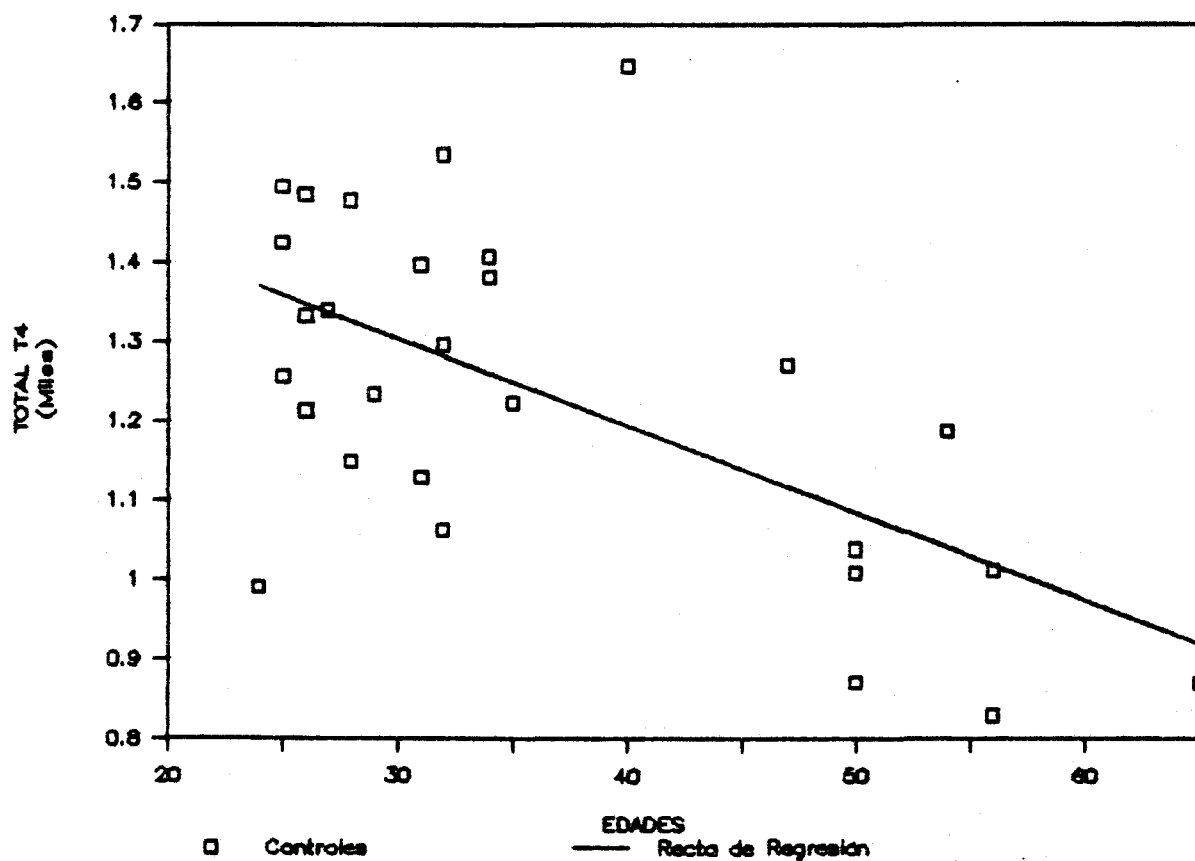
- Con relación al sexo no hemos encontrados diferencias estadist
ticamente significativas para con ninguno de los parámetros del
perfil inmune investigado por nosotros.



GRAFICA 1.- Linfocitos totales y edad en el grupo control ($p < 0.05$).

$$Y = 3389.159 - 17.2981(X)$$

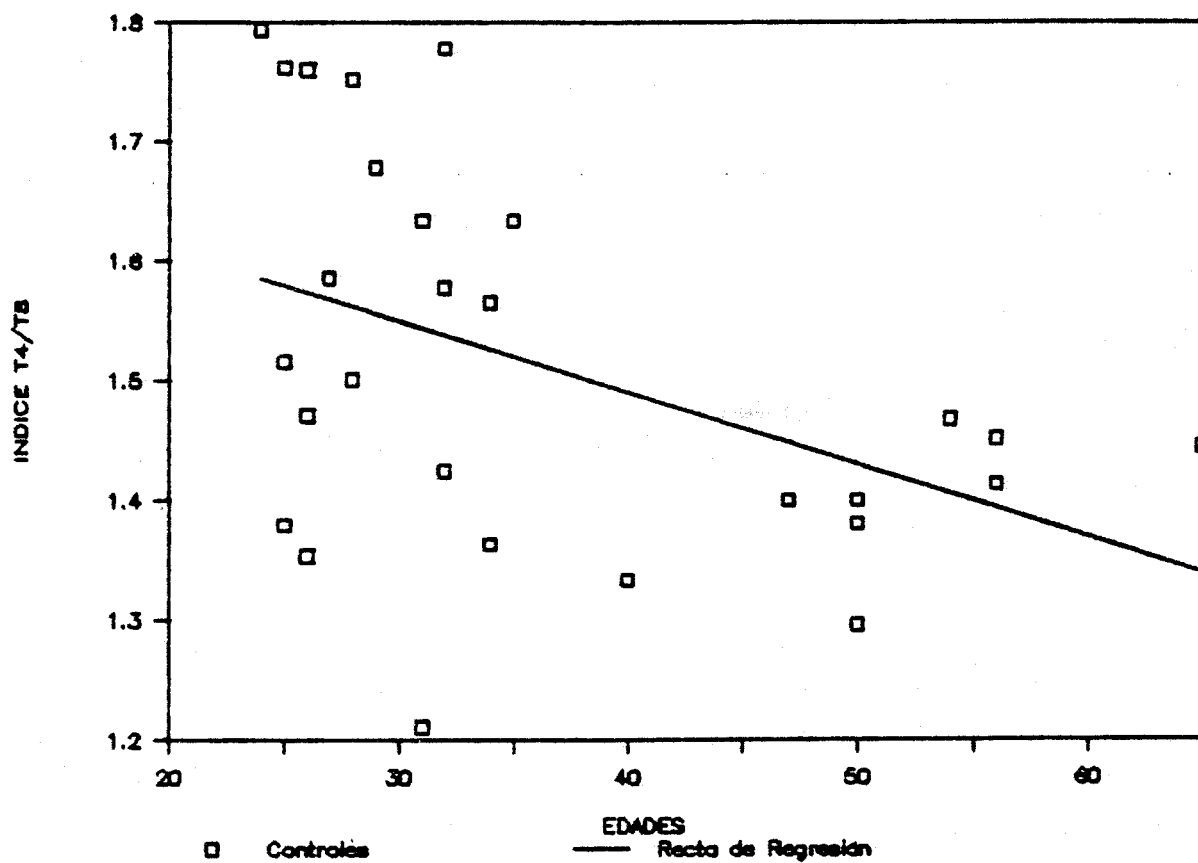
$$R = 0,488303$$



GRAFICA 2.- Linfocitos T4 totales y edad en el grupo control ($p < 0.001$).

$$Y = 1633.460 - 10.9802(X)$$

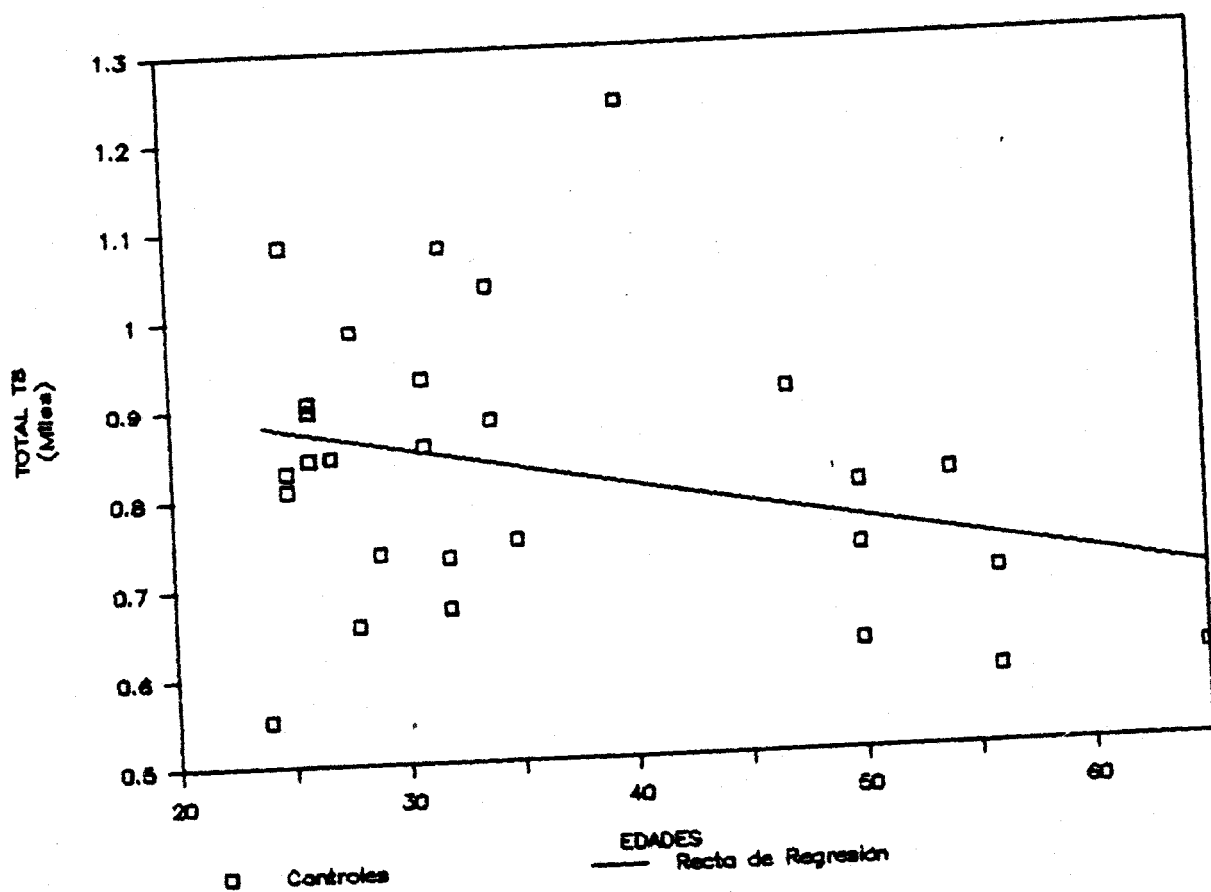
$$R = 0,605441$$



GRAFICA 3.- Indice T4/T8 y edad en el grupo control ($p < 0.05$).

$$Y = 1.729838 - 0.00599(X)$$

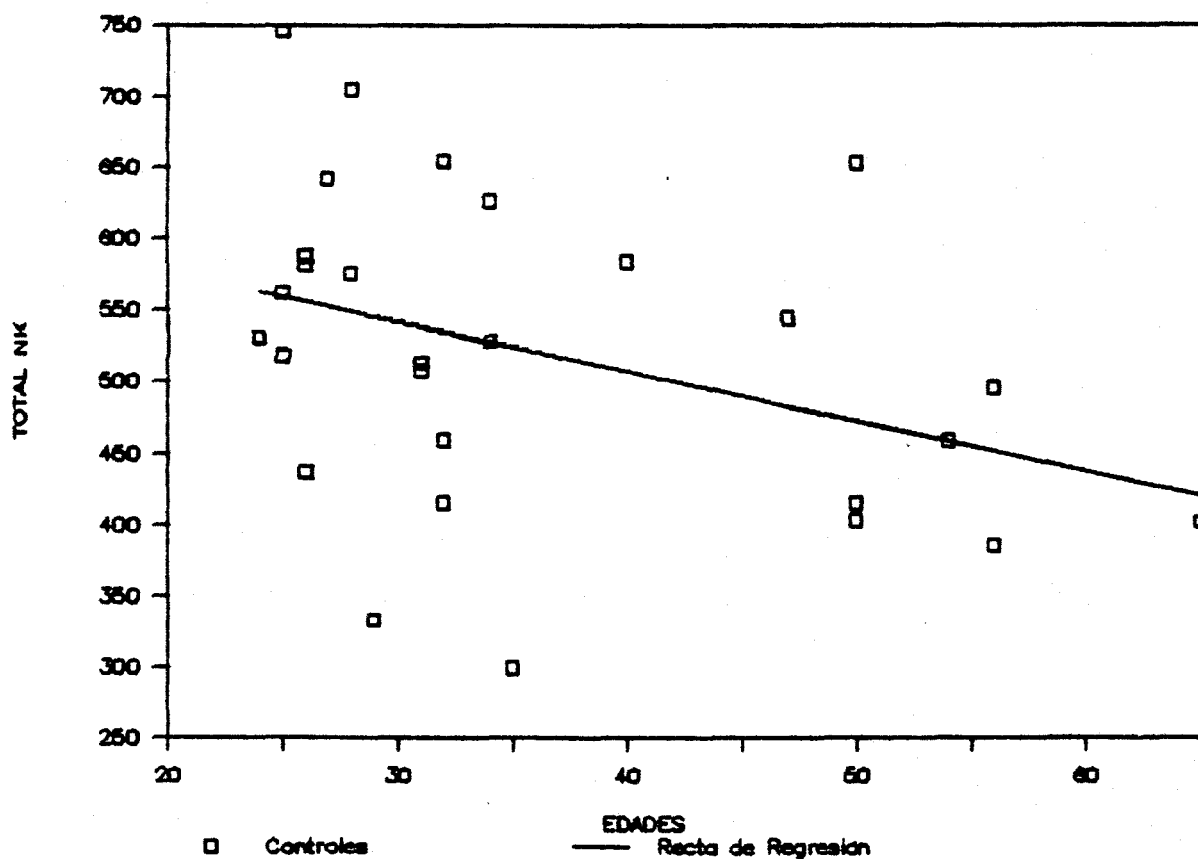
$$R = 0,443442$$



GRAFICA 4.- Linfocitos T8 totales y edad en el grupo control (NO DES).

$$Y = 991.2995 - 4.61629(X)$$

$$R = 0,336875$$



GRAFICA 5.- Células NK totales y edad en el grupo control (NO DES).

$$Y = 646.1225 - 3.47727(X)$$

$$R = 0,375824$$

II.2. GRUPO DE PACIENTES.-

Este grupo de pacientes, todos con espondilitis anquilosante, está formado por 27 hombres y tres mujeres, los cuales tienen una media de edad de 39'7 años, siendo de 40 años para los hombres y de 36 años para las mujeres. Esta distribución por edad y sexo la representamos en el diagrama nº 9.

Al comparar ambas muestras (pacientes y controles) para los parámetros edad y sexo -mediante T de Student y Chi-2 respectivamente- no se encuentran diferencias estadísticamente significativas.

En nuestros pacientes el antígeno de histocompatibilidad B27 es positivo en 26 de ellos (87%), 23 hombres y 3 mujeres, siendo negativo en los 4 pacientes restantes, todos hombres (diagrama 10).

Nuestros pacientes se encuentran mayoritariamente en el grado II de evolución radiológica con un total de 17 pacientes (15 hombres y 2 mujeres), le sigue en importancia el grado I con 8 pacientes (7 hombres y 1 mujer), el grado III lo forman 5 pacientes (todos hombres) y no encontramos ningún paciente con grado IV (diagrama 11).

DIAGRAMA 9: Distribución por Edad y Sexo.

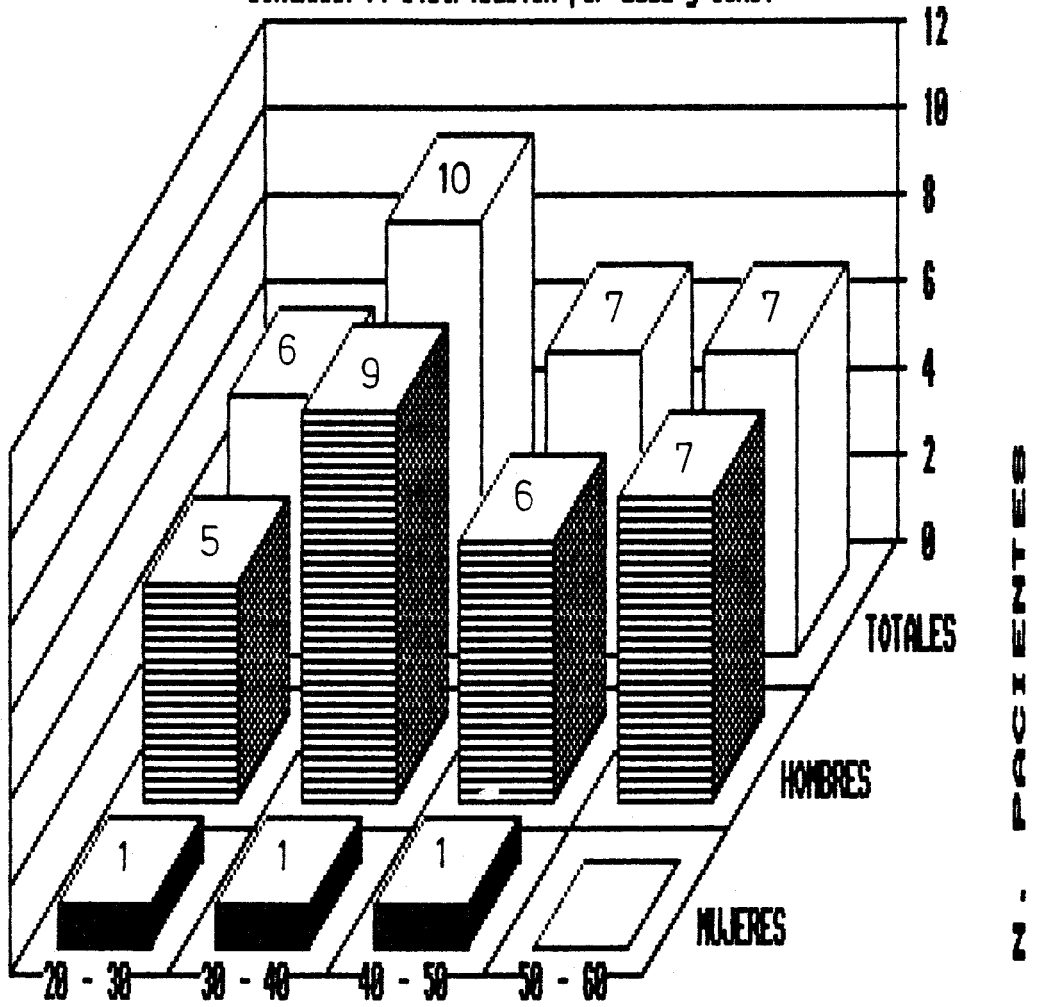


DIAGRAMA 10: Pacientes y HLA - B27

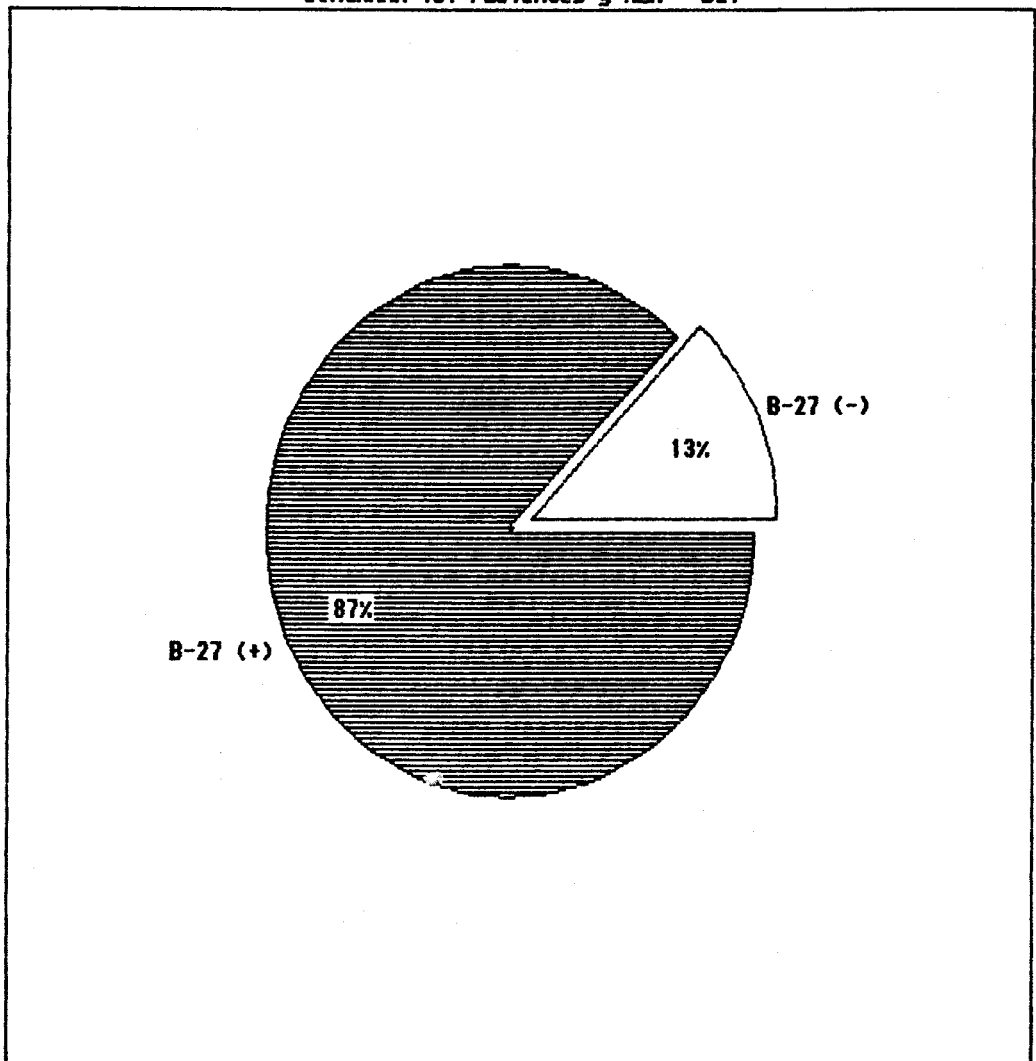
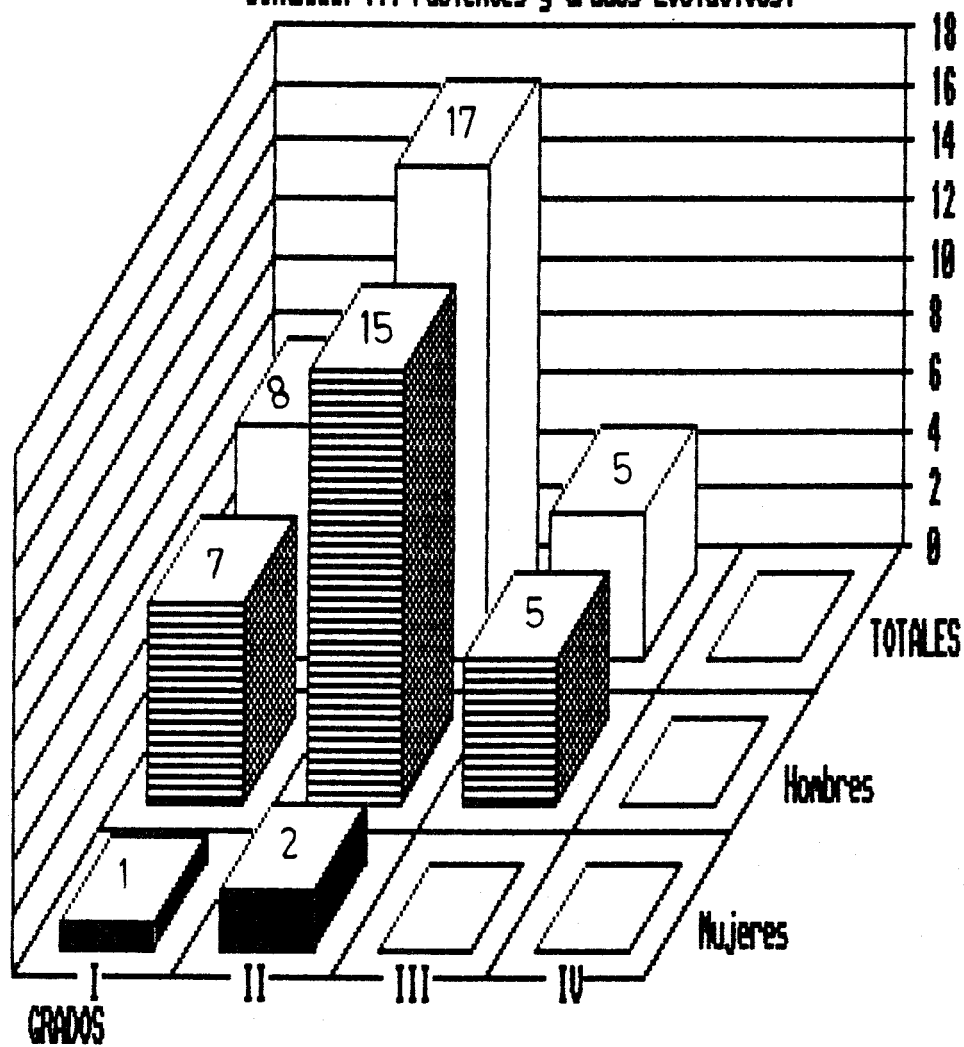


DIAGRAMA 11: Pacientes y Grados Evolutivos.



El estudio de su perfil inmunológico, para los parámetros investigados por nosotros, ofrece una serie de datos -expuestos en la tabla XIII- cuyos valores medios y desviaciones estándar exponemos seguidamente:

	<u>VALOR MEDIO</u>	<u>DESVIACION ESTANDAR</u>
Leucocitos	8060	+/-1460
Linfocitos %	37,33	+/-8,28
Linfocitos totales	2787	+/-601
Linfocitos T4 %	39,34	+/-10,21
Linfocitos T4 totales	1140	+/-325
Linfocitos T8 %	34,3	+/-7,54
Linfocitos T8 totales	992	+/-254
Indice T4/T8	1,171	+/-0,273
Células NK %	24,93	+/-5,34
Células NK totales	684	+/-166

Dentro del grupo de pacientes afectados de espondilitis anquilosante hemos relacionado los datos del estudio inmunológico con el sexo, y al igual que ocurría en el grupo control no se ha encontrado significación estadística.

Cuando correlacionamos los datos del perfil inmunológico con la edad, y en contraposición a lo que ocurría en el grupo control, no se ha encontrado ningún tipo de correlación estadísticamente significativa. (ver gráficas 6,7,8,9 y 10).

Ahora bien, cuando comparamos mediante análisis de distribución de la varianza y la T de Student el grupo de controles y el grupo de pacientes afectados de espondilitis anquilosante apreciamos los siguientes

resultados para los subgrupos mujeres-hombres y para el total de los pacientes con Espondilitis Anquilosante:

PERFIL INMUNE	MUJERES EA - CTRL	HOMBRES EA - CTRL	TOTALES EA - CTRL
LEUCOCITOS	NO DES	NO DES	NO DES
LINFOCITOS %	NO DES	NO DES	NO DES
LINFOCITOS TOTAL.	NO DES	NO DES	NO DES
LINFOCITOS T4 %	NO DES	NO DES	NO DES
LINFOS T4 TOTAL.	NO DES	NO DES	NO DES
LINOCITOS T8 %	NO DES	MAYOR $p < 0,0005$	MAYOR $p < 0,001$
LINFOS T8 TOTAL.	NO DES	MAYOR $p < 0,0025$	MAYOR $p < 0,005$
INDICE T4/T8	MENOR $p < 0,01$	MENOR $p < 0,0005$	MENOR $p < 0,005$
CÉLULAS NK %	MAYOR $p < 0,05$	MAYOR $p < 0,0005$	MAYOR $p < 0,001$
CÉLULAS NK TOTAL.	NO DES	MAYOR $p < 0,0005$	MAYOR $p < 0,001$

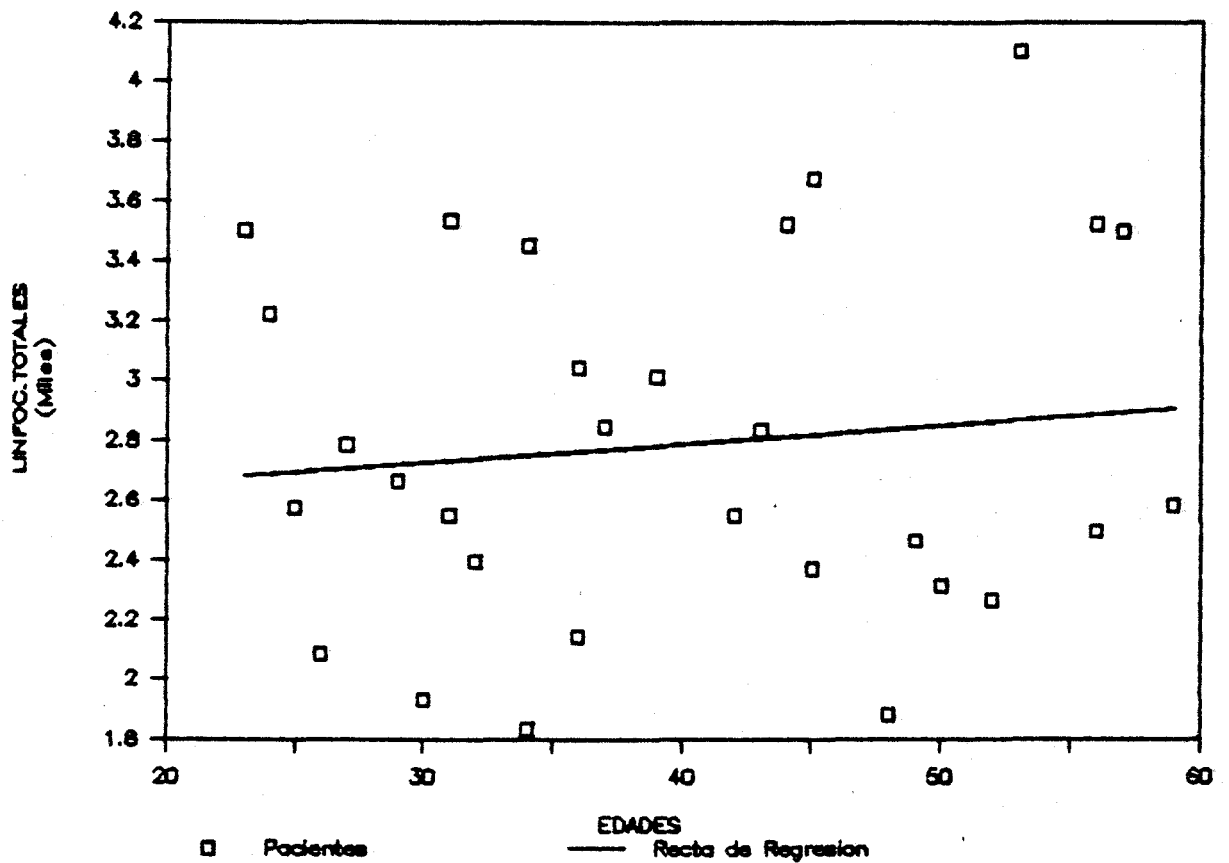
TABLA XIV.- Resultados para el grupo de EA por sexos.

EA: Espondilitis Anquilosante. CTRL: Grupo control.

NO DES: No diferencias estadísticamente significativas.

NOTA.- La valoración MAYOR/MENOR se refiere siempre al primero de los grupos referidos.

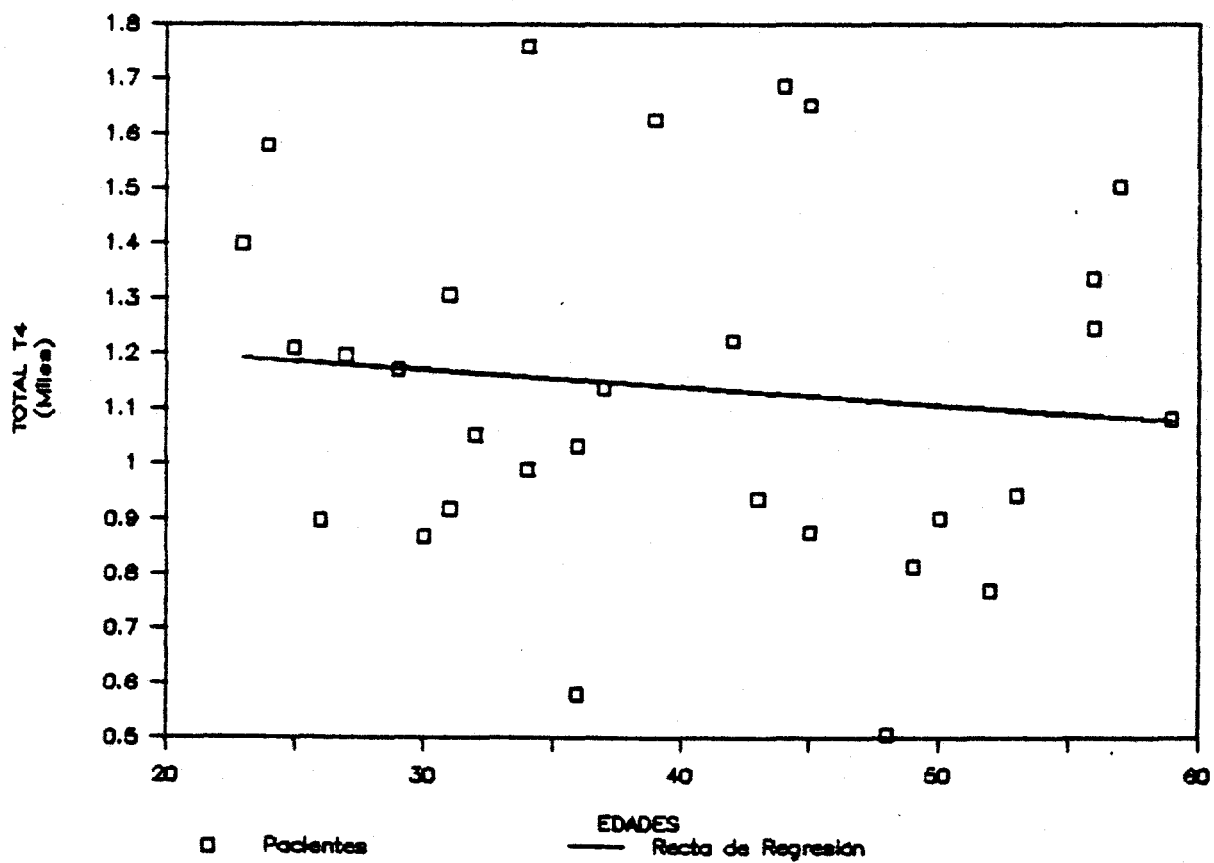
A rasgos generales observamos que entre grupos, y teniendo en cuenta el sexo, no encontramos significación estadística para los linfocitos OKT-4 y por tanto si para el cociente T4/T8 por aumento del denominador, ya que existen diferencias para los valores de los linfocitos OKT-8. Así mismo, también se aprecian diferencias para las células NK. Todas estas diferencias son de mayor significación al comparar los subgrupos de hombres.



GRAFICA 6.- Linfocitos totales y edad en el grupo de pacientes (NO DES).

$$Y = 25242.659 + 6.140160(X)$$

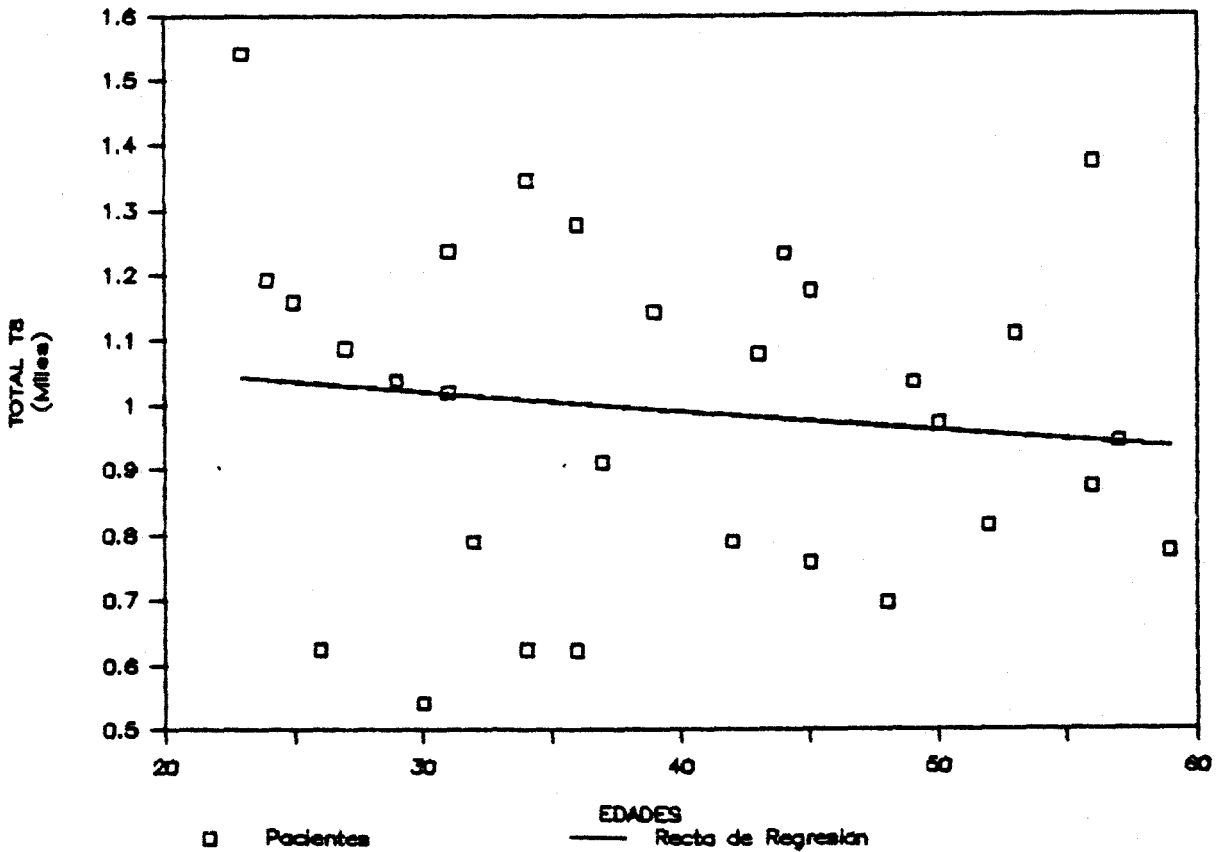
$$R = 0,113930$$



GRAFICA 7.- Linfocitos T4 totales y edad en el grupo de pacientes (NO DES)

$$Y = 1268.545 - 3.23333(X)$$

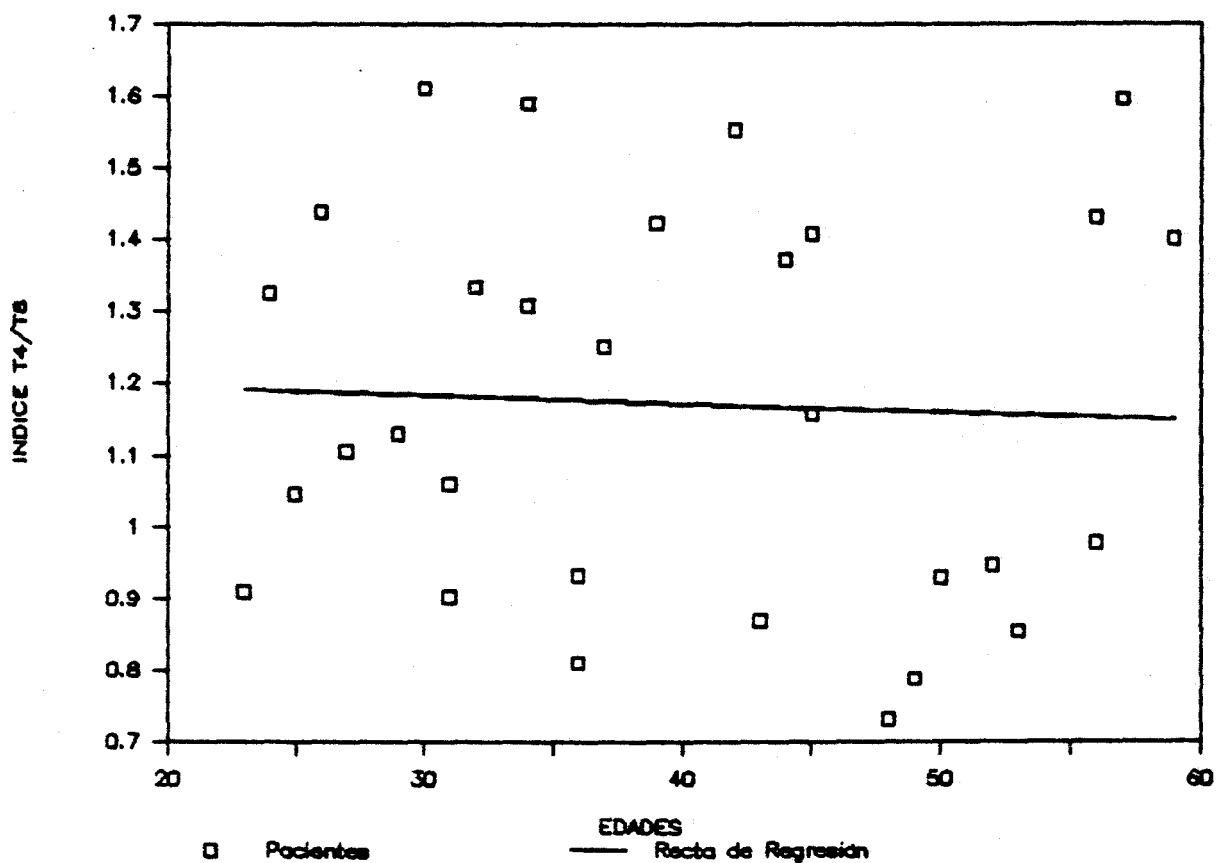
$$R = 0,1063142$$



GRAFICA 8.- Linfocitos T8 totales y edad en el grupo de pacientes (NO CES)

$$Y = 1110.100 - 2.97738(X)$$

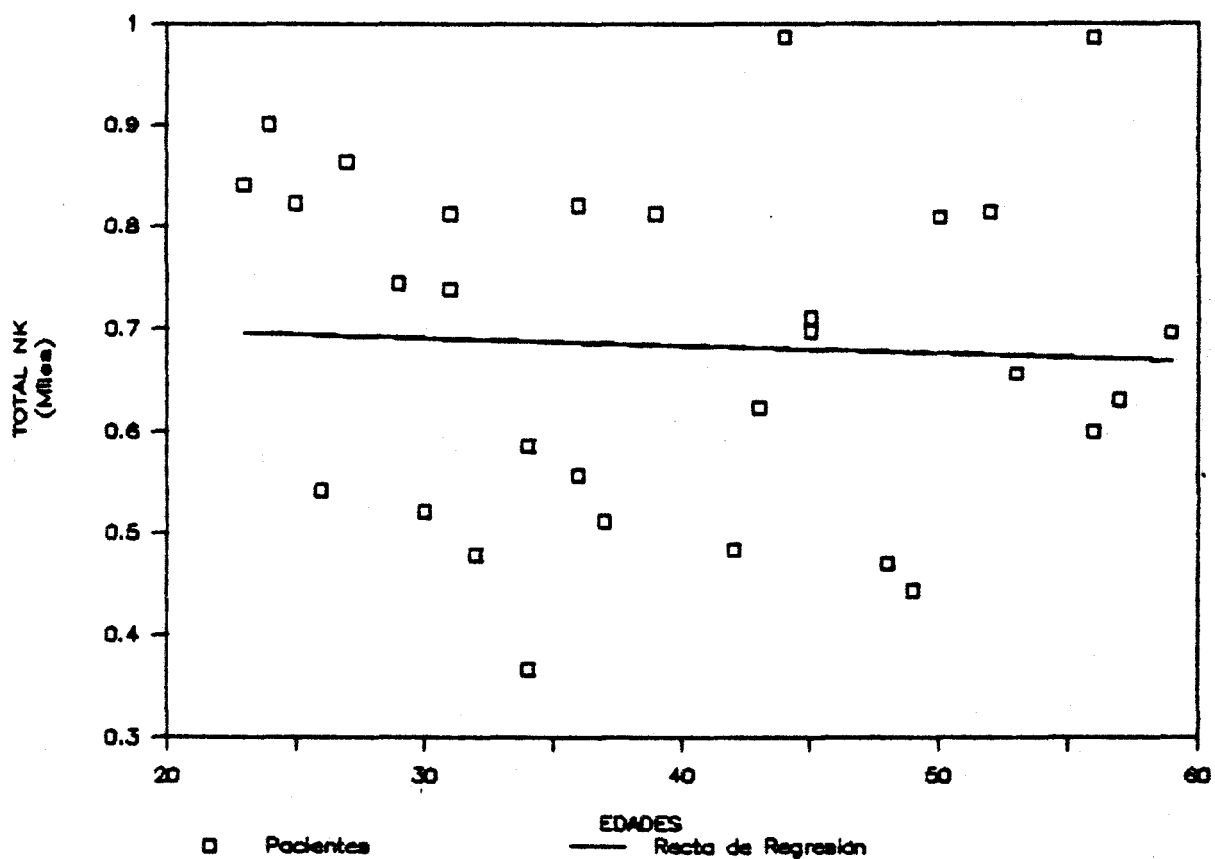
$$R = 0,1310441$$



GRAFICA 9.- Indice T4/T8 y edad en el grupo de pacientes.

$$Y = 1.218529 - 0.00118(X)$$

$$R = 0,0489739$$



GRAFICA 10.- Células NK totales y edad en el grupo de pacientes (NO DES)

$$Y = 713.2536 - 0.740066(X)$$

$$R = 0,0453611$$

Seguidamente la patología que vamos a referir y correlacionar con el estudio inmunológico son las que, por su relación con la enfermedad base y/o su importancia en cuanto al número de casos, encontramos más frecuentemente en nuestro medio, así tenemos:

- 1.- Queratoconjuntivitis seca (QCS).
- 2.- Uveitis aguda anterior (UAA).
- 3.- Queratoconjuntivitis alérgica (QCA).
- 4.- Cataratas (CAT).

II.2.1. QUERATOCONJUNTIVITIS SECA (QCS).-

El subgrupo de enfermos espondilíticos afectados de QCS lo integran 11 pacientes (10 hombres y una mujer), cuyos datos referentes al perfil inmunológico y características específicas podemos ver en la tabla XIII (pag. 176). Estos datos del perfil hematológico e inmunológico dan unos valores medios y desviaciones estándar que exponemos seguidamente y que podemos observar graficamente en los diagramas 12,13,14,15 y 16 para los valores en células absolutas de los linfocitos T-4, T-8, índice T4/T8 y células NK. Estos valores medios se exponen para el grupo afecto de QCS y para los no afectados de QCS:

	<u>CON QCS</u>		<u>SIN QCS</u>	
	<u>V. Medio</u>	<u>D. estandar</u>	<u>V. Medio</u>	<u>D. Estandar</u>
Leucocitos	7427	<u>+1155</u>	8426	<u>+1520</u>
%Linfocitos	36,54	<u>+6,02</u>	33,89	<u>+6,19</u>
Total Linfocitos	2695	<u>+534</u>	2839	<u>+645</u>
%Linfocitos T4	41,91	<u>+9,21</u>	40,36	<u>+7,18</u>
Total Linfocitos T4	1453	<u>+394</u>	1132	<u>+289</u>
%Linfocitos T8	34,45	<u>+4,90</u>	36,21	<u>+5</u>
Total Linfocitos T8	932	<u>+248</u>	1026	<u>+256</u>
Indice T4/T8	1,234	<u>+0,298</u>	1,134	<u>+0,258</u>
%Células NK	23,18	<u>+4,26</u>	25,94	<u>+5,74</u>
Total Células NK	614	<u>+125</u>	724	<u>+176</u>

Realizado el correspondiente analisis estadístico para los valores que nos dan el hemograma y el perfil inmunológico, obtenemos los siguientes resultados:

PERFIL INMUNE	QCS-NO QCS	QCS-CTRL	NO QCS-CTRL
LEUCOCITOS	MENOR ($p < 0,05$)	NO DES	NO DES
LINFOCITOS %	NO DES	NO DES	NO DES
LINFOCITOS TOTAL.	NO DES	NO DES	NO DES
LINFOCITOS T4 %	NO DES	NO DES	NO DES
LINFOS T4 TOTAL.	NO DES	NO DES	NO DES
LINFOCITOS T8 %	NO DES	MAYOR ($p < 0,001$)	MAYOR ($p < 0,0005$)
LINFOS T8 TOTAL.	NO DES	NO DES	MAYOR ($p < 0,001$)
INDICE T4/T8	NO DES	MENOR ($p < 0,0005$)	MENOR ($p < 0,0005$)
CELULAS NK %	NO DES	MAYOR ($p < 0,0005$)	MAYOR ($p < 0,0005$)
CELULAS NK TOTAL.	MENOR ($p < 0,05$)	MAYOR ($p < 0,025$)	MAYOR ($p < 0,0005$)

TABLA XV.- Resultados para los subgrupos de pacientes con/sin QCS entre si y contra control.

De todos estos resultados exponemos las rectas de regresión de los valores absolutos de las células estudiadas (gráficas 11,12,13,14,15,16).

Como podemos observar entre los grupos con/sin QCS se advierten diferencias estadísticamente significativas para los leucocitos y para el total de células NK, siendo menores en el subgrupo con QCS, lo que da una significación $p < 0,05$ para ambos resultados. Cuando comparamos ambos subgrupos con el grupo control se observa un comportamiento muy similar con diferencias para los linfocitos T8, índice T4/T8 y células NK, pero con mayor significación para el subgrupo sin QCS.

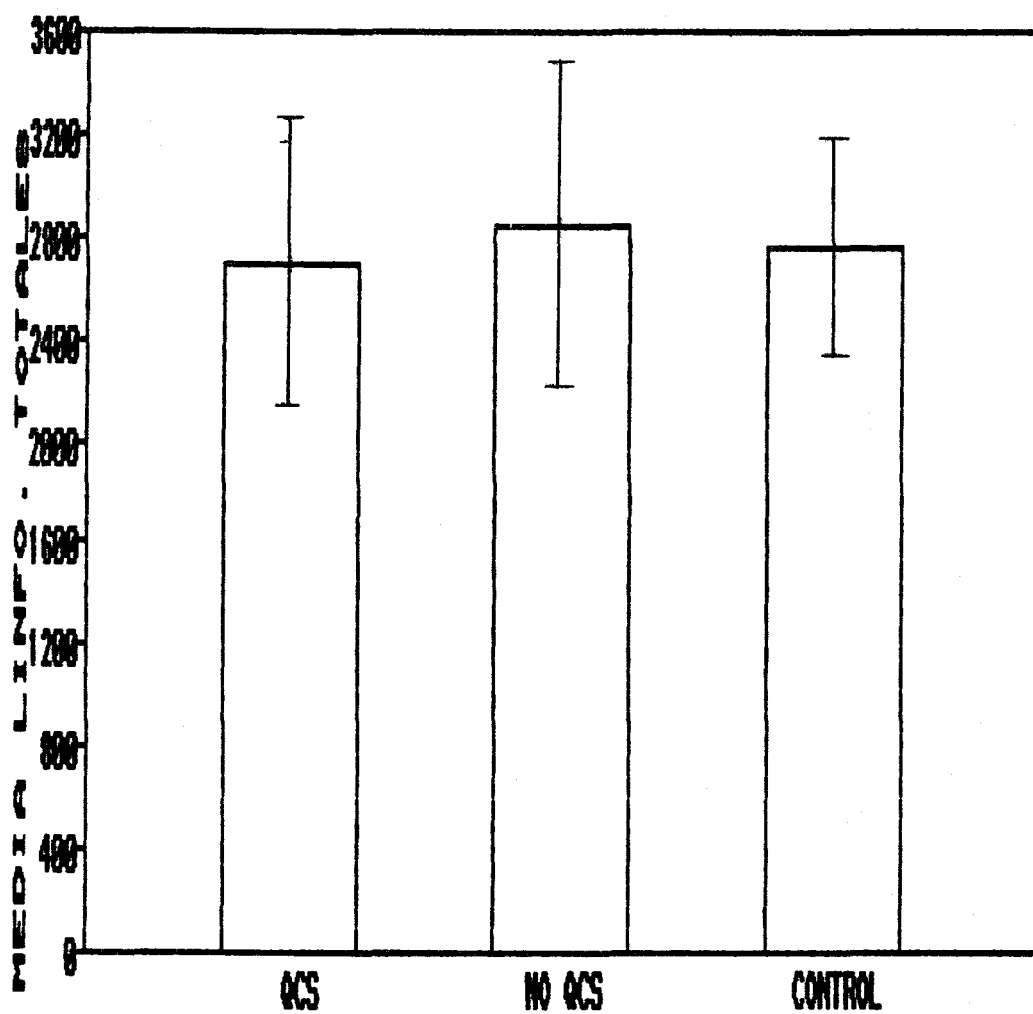


DIAGRAMA 12.- Valores medios y desviación estandar (|) de los linfocitos totales en los grupos con QCS, no QCS y control.

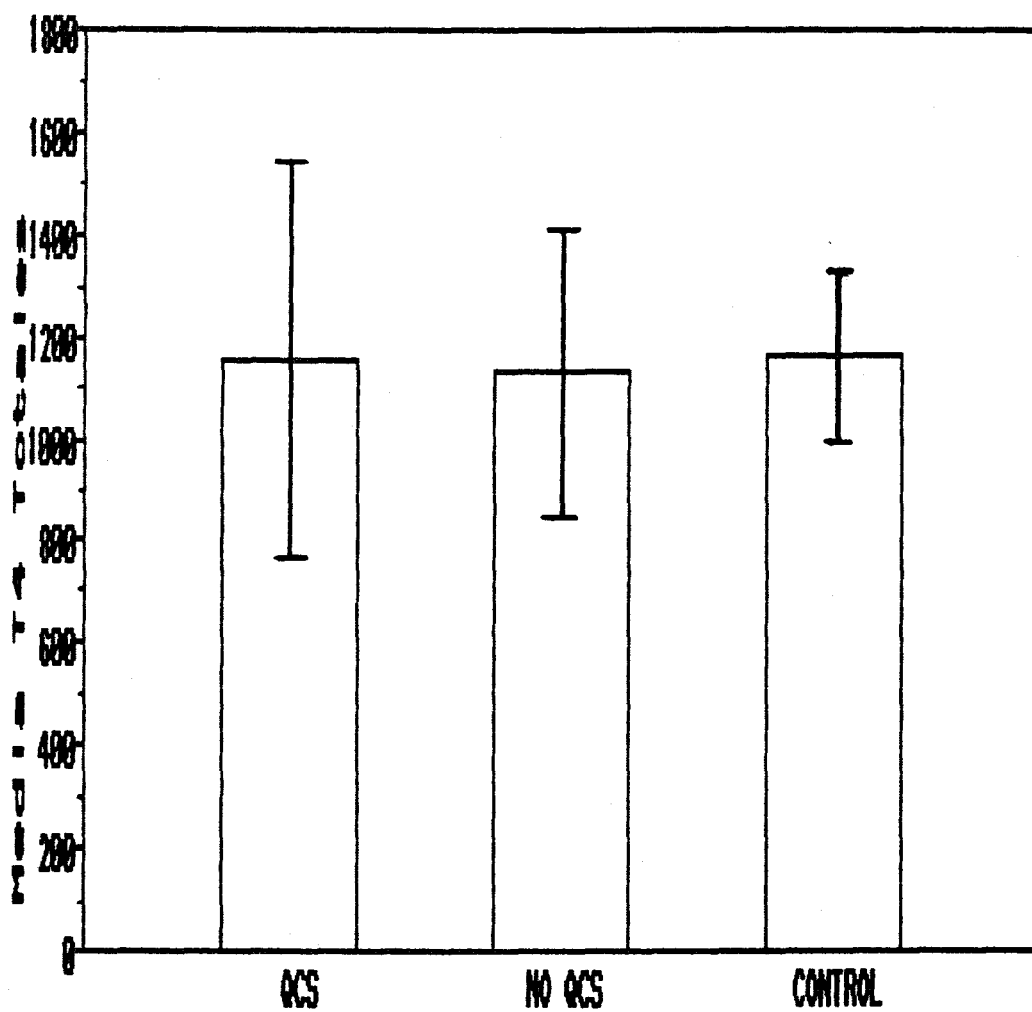


DIAGRAMA 13.- Valores medios y desviación estándar (|) de T4 totales en los grupos con QCS, no QCS y control.

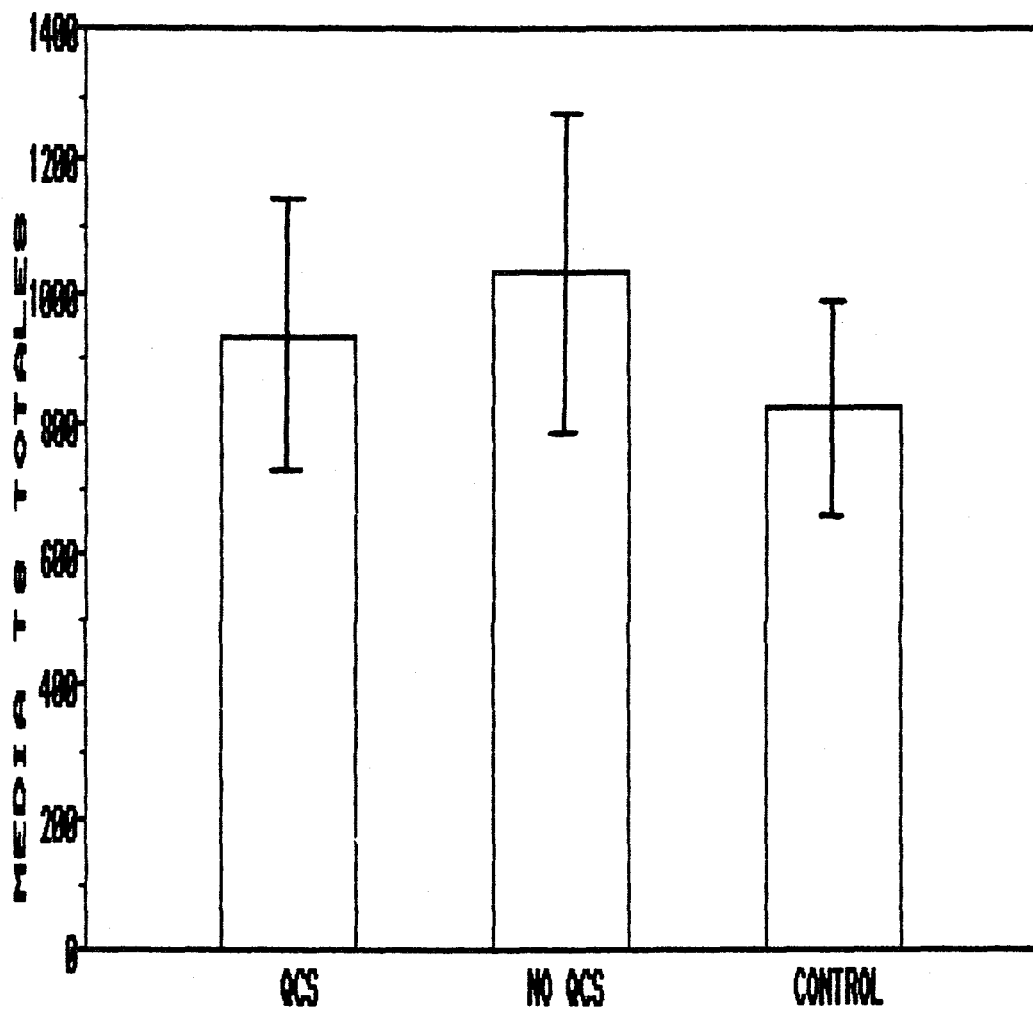


DIAGRAMA 14.- Valores medios y desviación estándar (|) de T8 totales en los grupos con QCS, no QCS y control.

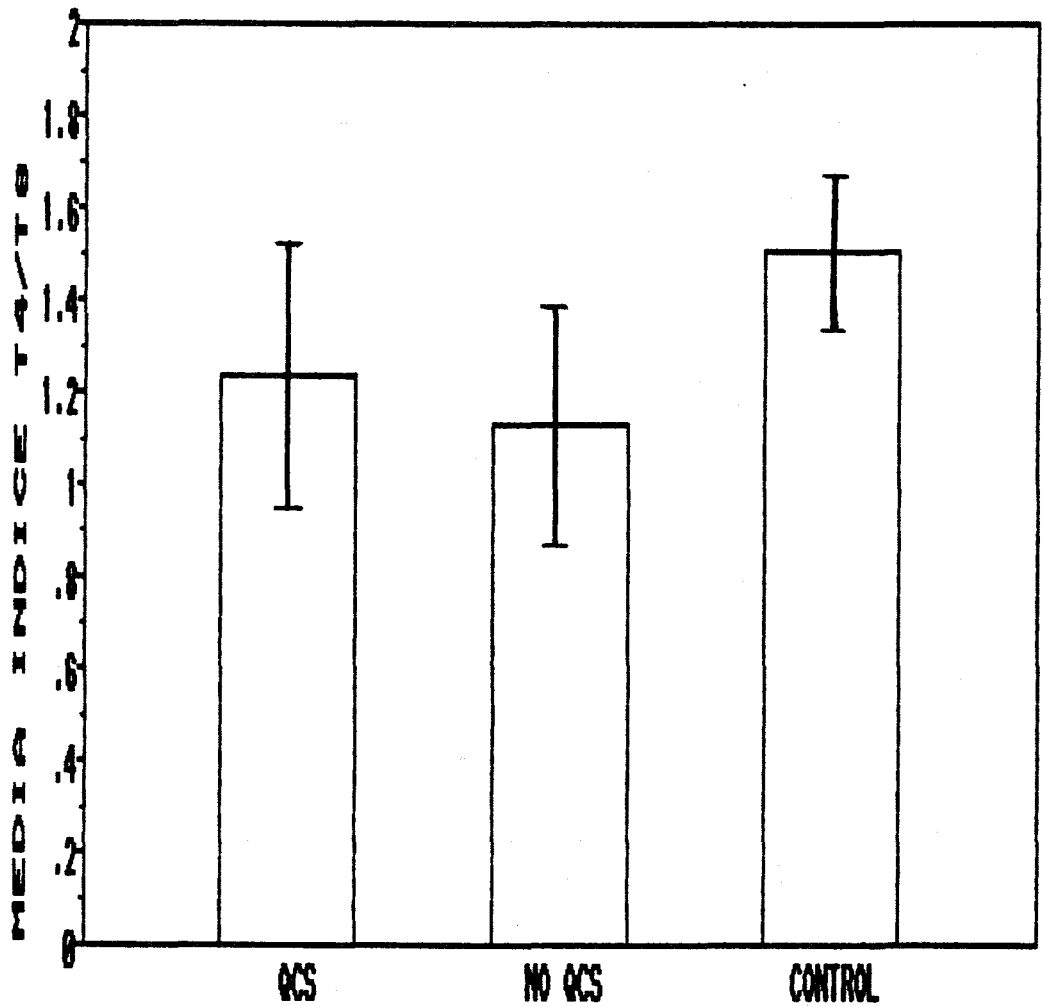


DIAGRAMA 15.- Valores medios y desviación estándar (|) del índice T4/T8 en los grupos con QCS, no QCS y control.

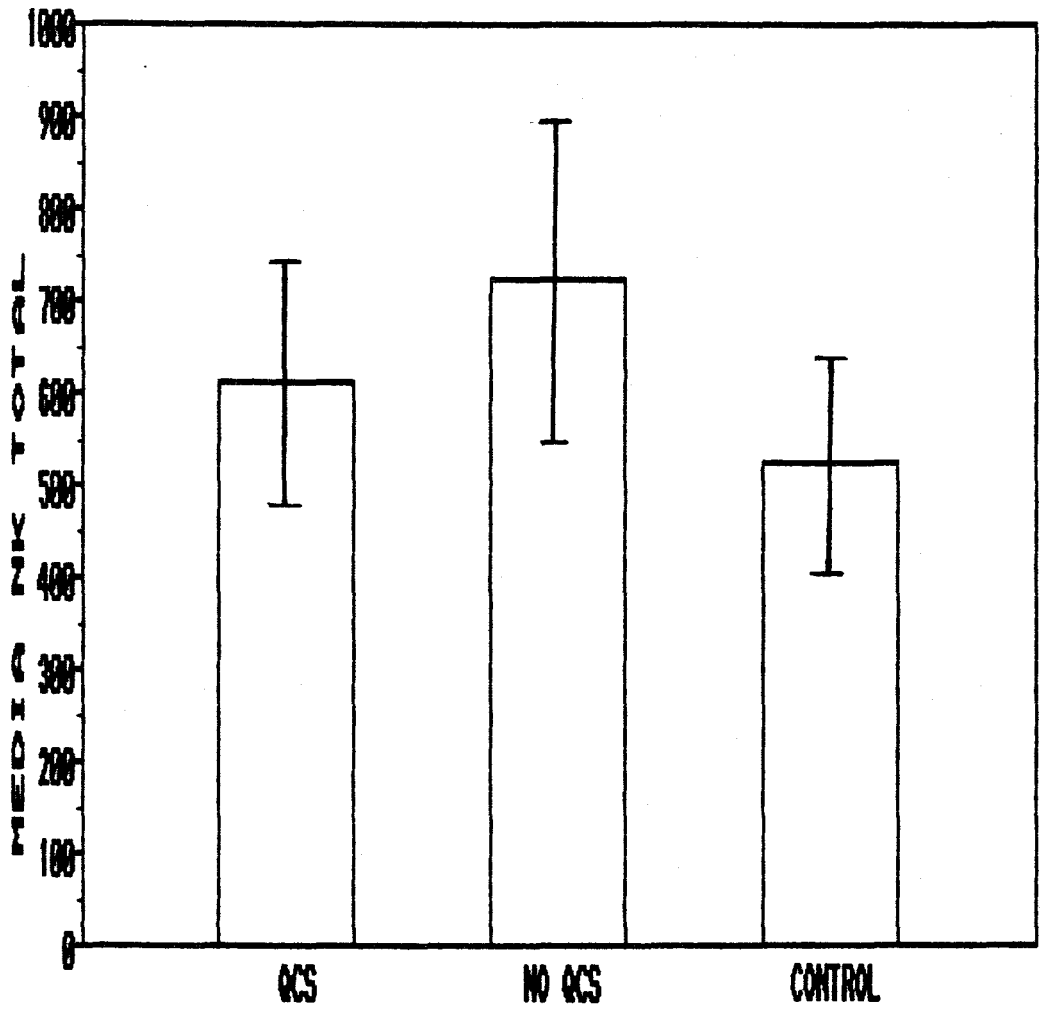
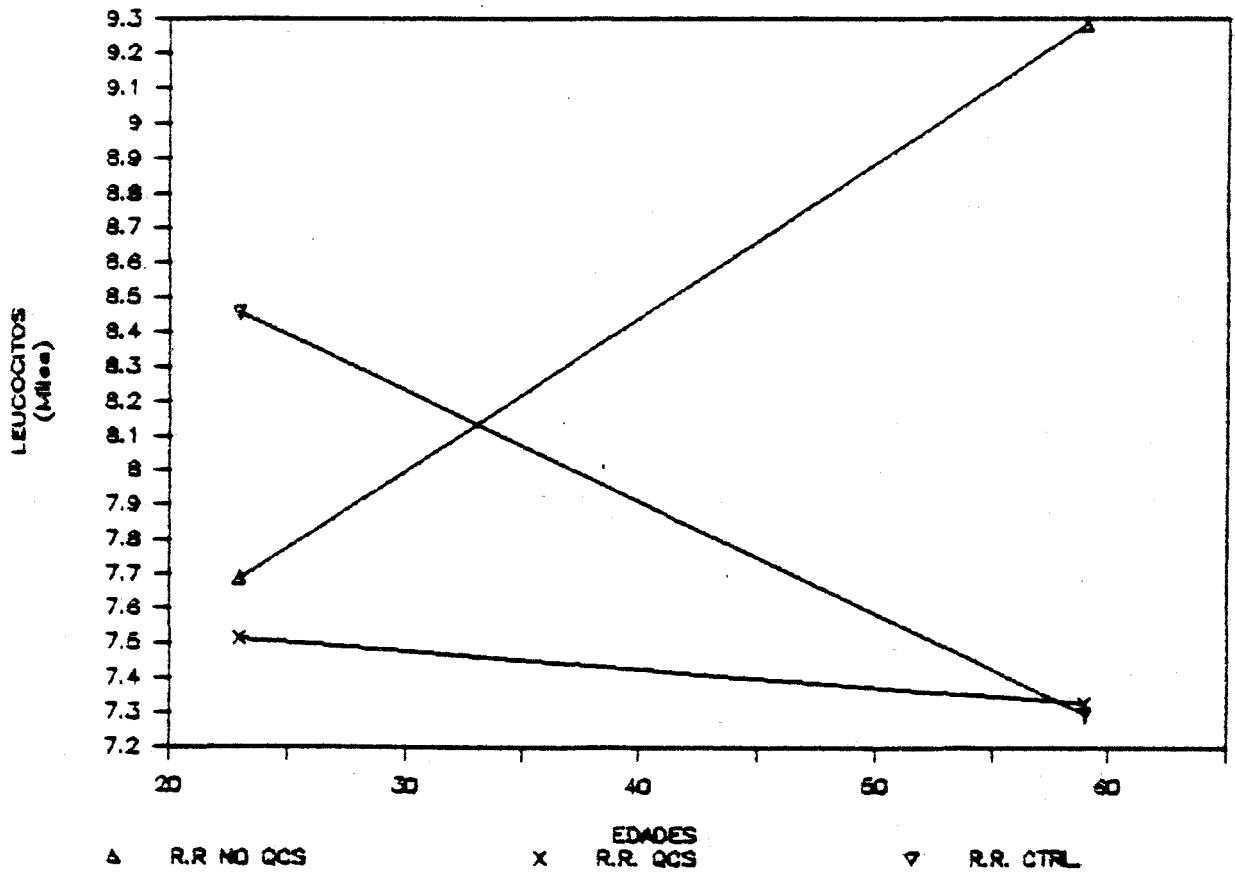
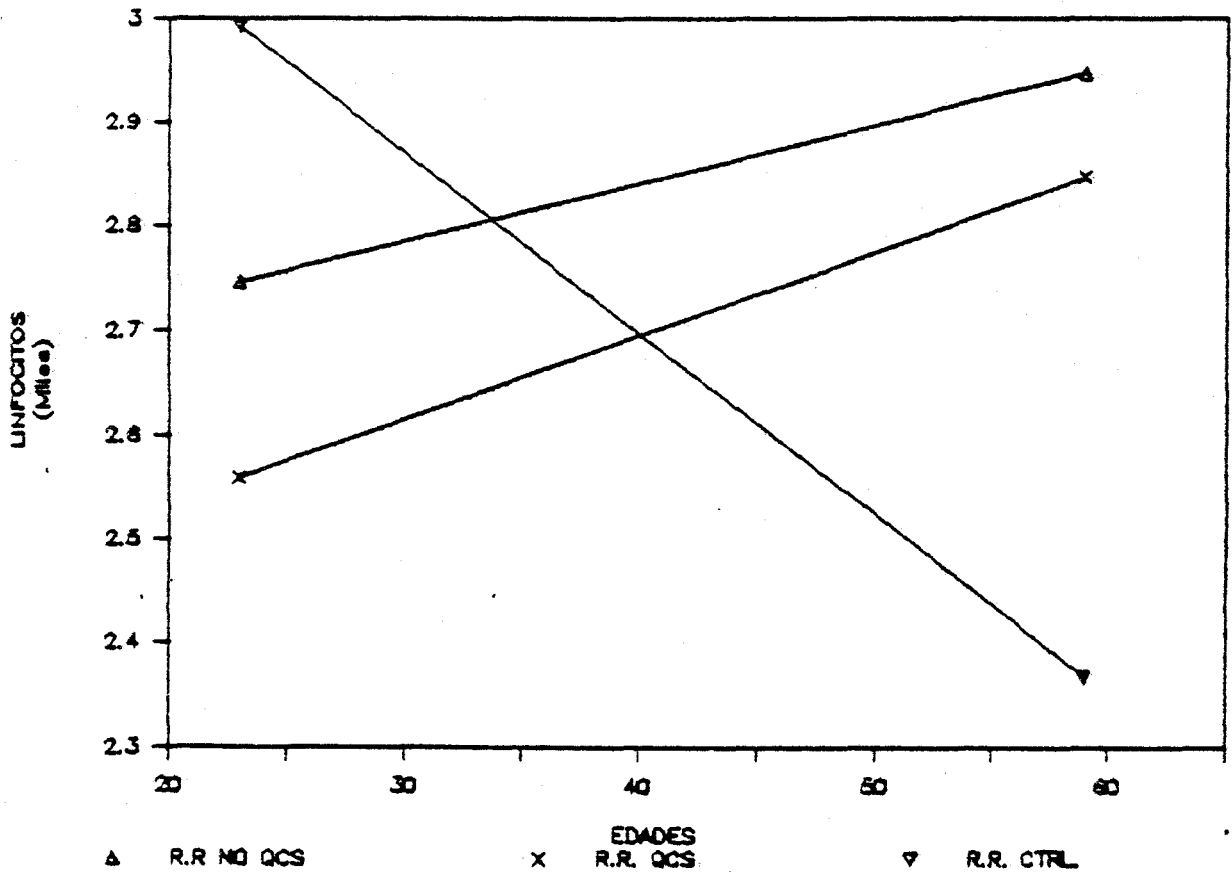


DIAGRAMA 16.- Valores medios y desviación estandar (|) de NK totales en los grupos con QCS, no QCS y control.



GRÁFICA 11.- Rectas de regresión correspondientes a los grupos con QCS, sin QCS y control(QCS-No QCS $p < 0,05$) (T de Student).

QCS	$Y = 7637.590 - 5.25973(X)$	$R = 0,04566809$
No QCS	$Y = 6667.057 + 44.39030(X)$	$R = 0,34321116$
CTRL	$Y = 9196.723 - 32.2281(X)$	$R = 0,24228117$

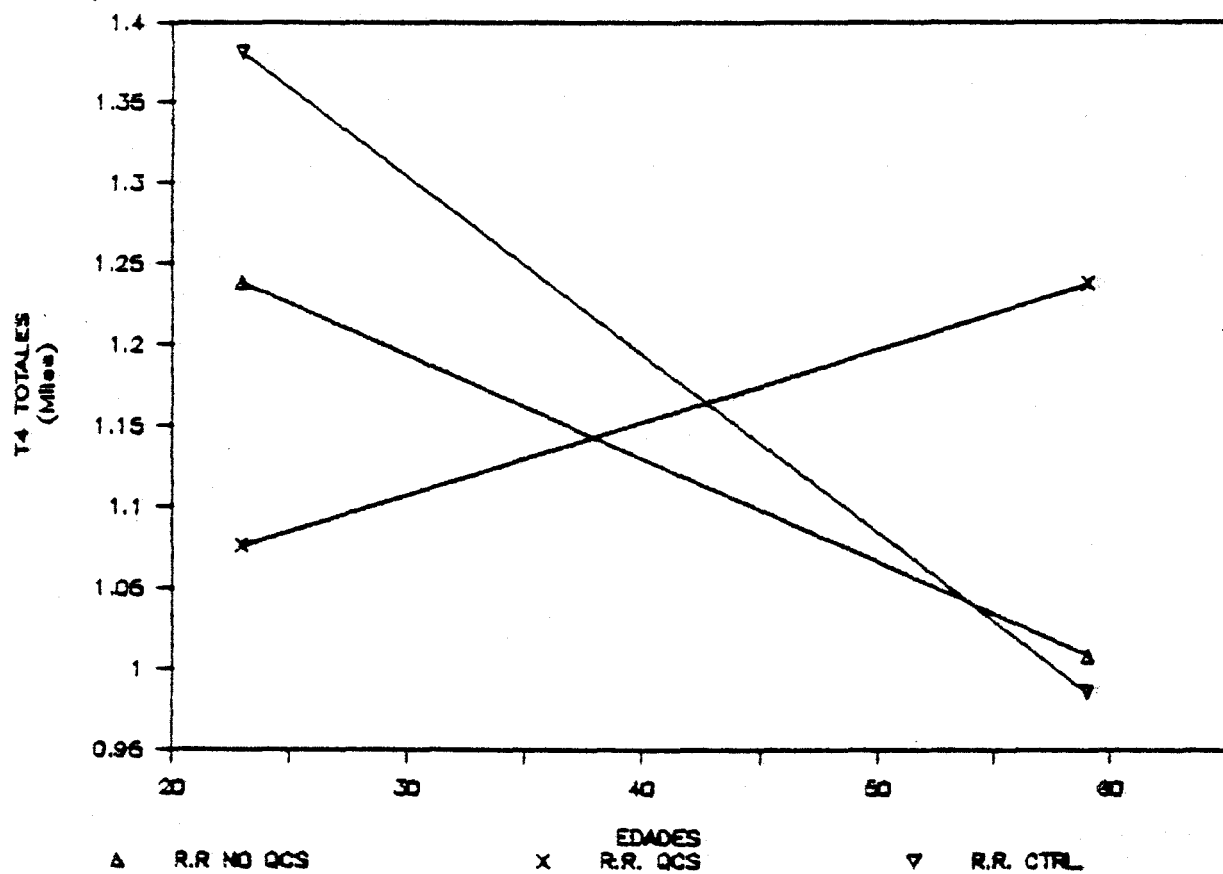


GRAFICA 12.- Rectas de regresión de los linfocitos totales correspondiente a los grupos QCS, no QCS y control. (No hay significación entre ninguno de los grupos).

QCS $Y = 2374.92287 + 8.01786(X)$ $R = 0,1505227$

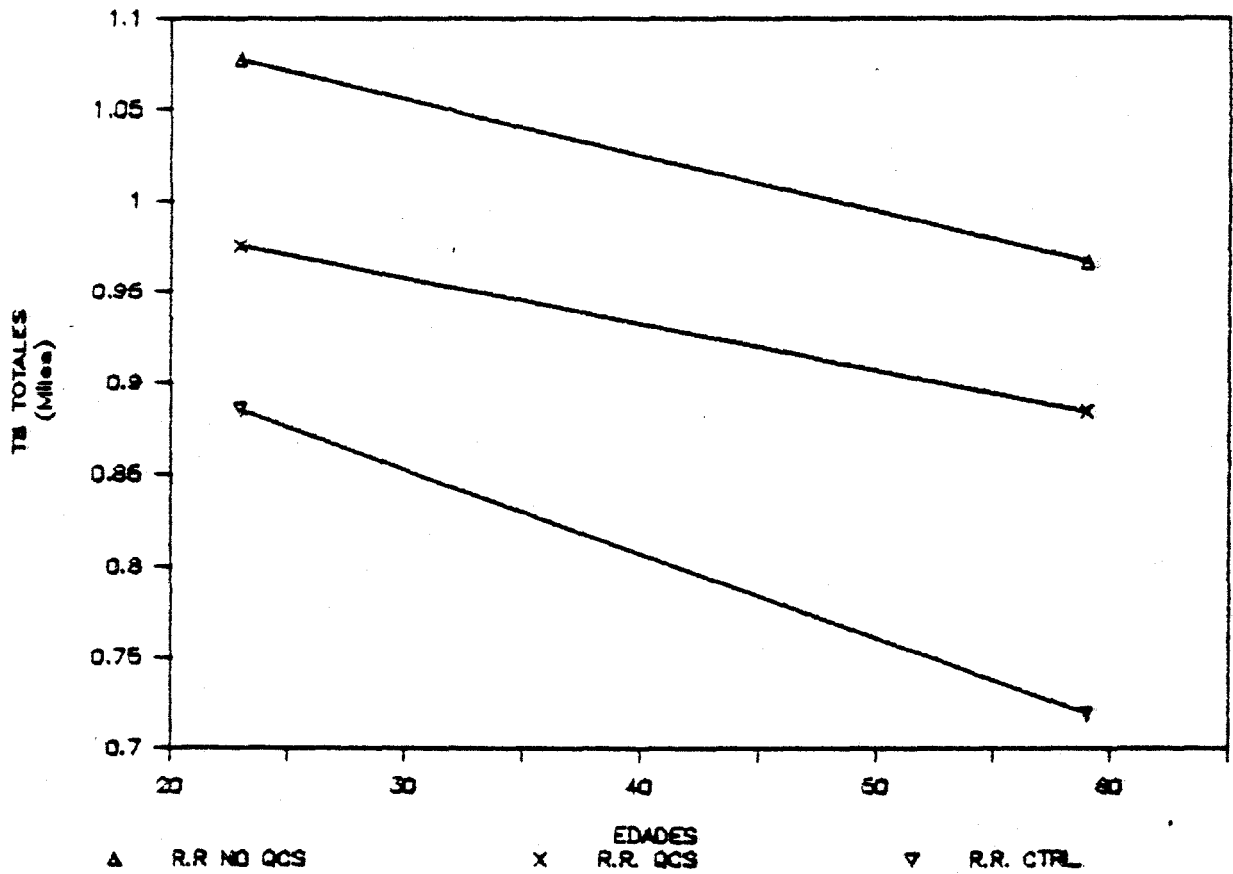
No QCS $Y = 2613.1771 + 5.7216(X)$ $R = 0,1037438$

CTRL $Y = 3389.159 - 17.2981(X)$ $R = 0,4883030$



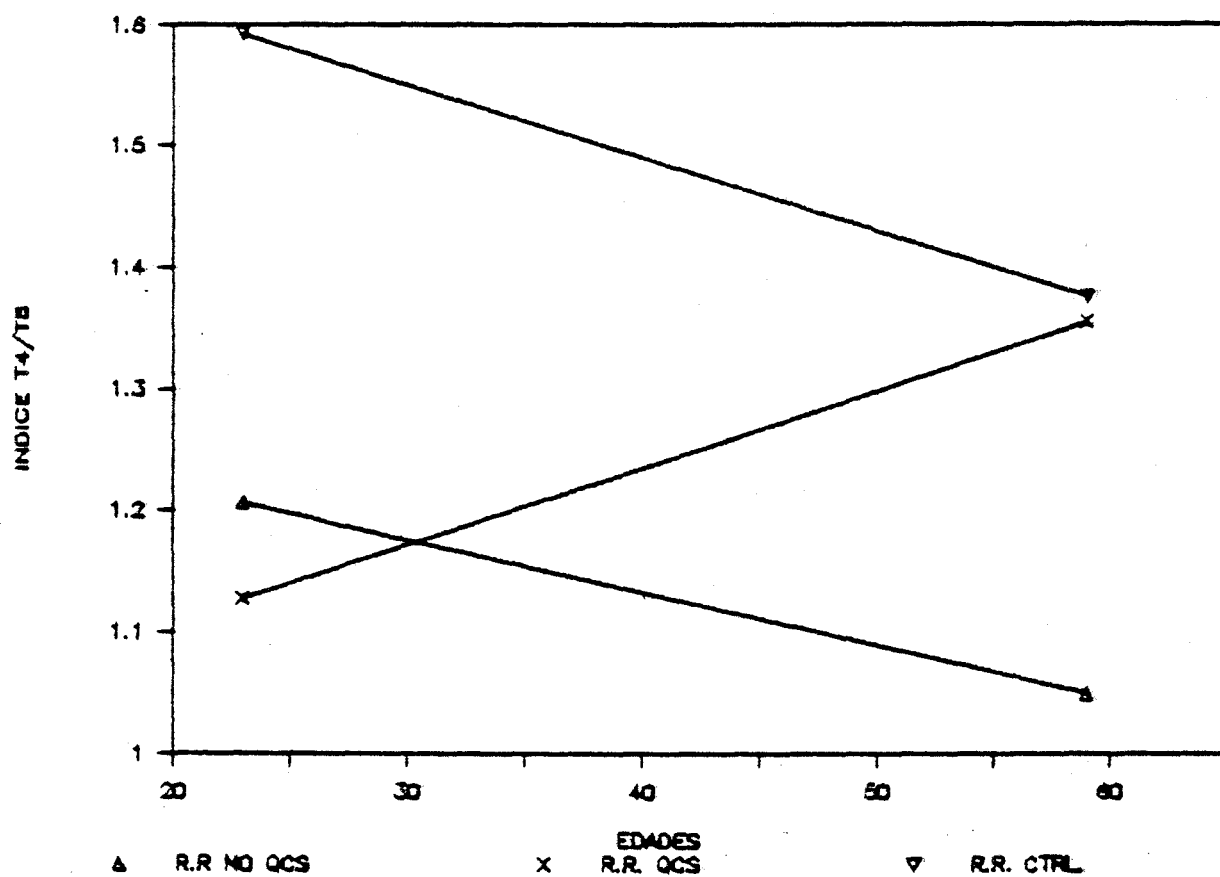
GRAFICA 13.- Rectas de regresión de los linfocitos T4 totales de los grupos con/sin QCS y el grupo control (No existe significación entre grupos).

QCS	$Y = 972.8694 + 4.500992(X)$	$R = 0,1145993$
No QCS	$Y = 1385.866 - 6.39371(X)$	$R = 0,2555237$
CTRL	$Y = 1633.460 - 10.9802(X)$	$R = 0,605441$



GRAFICA 14.- Recta de regresión de los linfocitos T8 entre los grupos con/sin QCS y el grupo control. (QCS-CTRL. $p < 0'001$) (T de Student).

QCS	$Y = 1033.56566 - 2.527777(X)$	$R = 0,1021749$
No QCS	$Y = 1148.28464 - 3.0896385(X)$	$R = 0,1408075$
CTRL	$Y = 991.2995 - 4.616291(X)$	$R = 0,3368750$



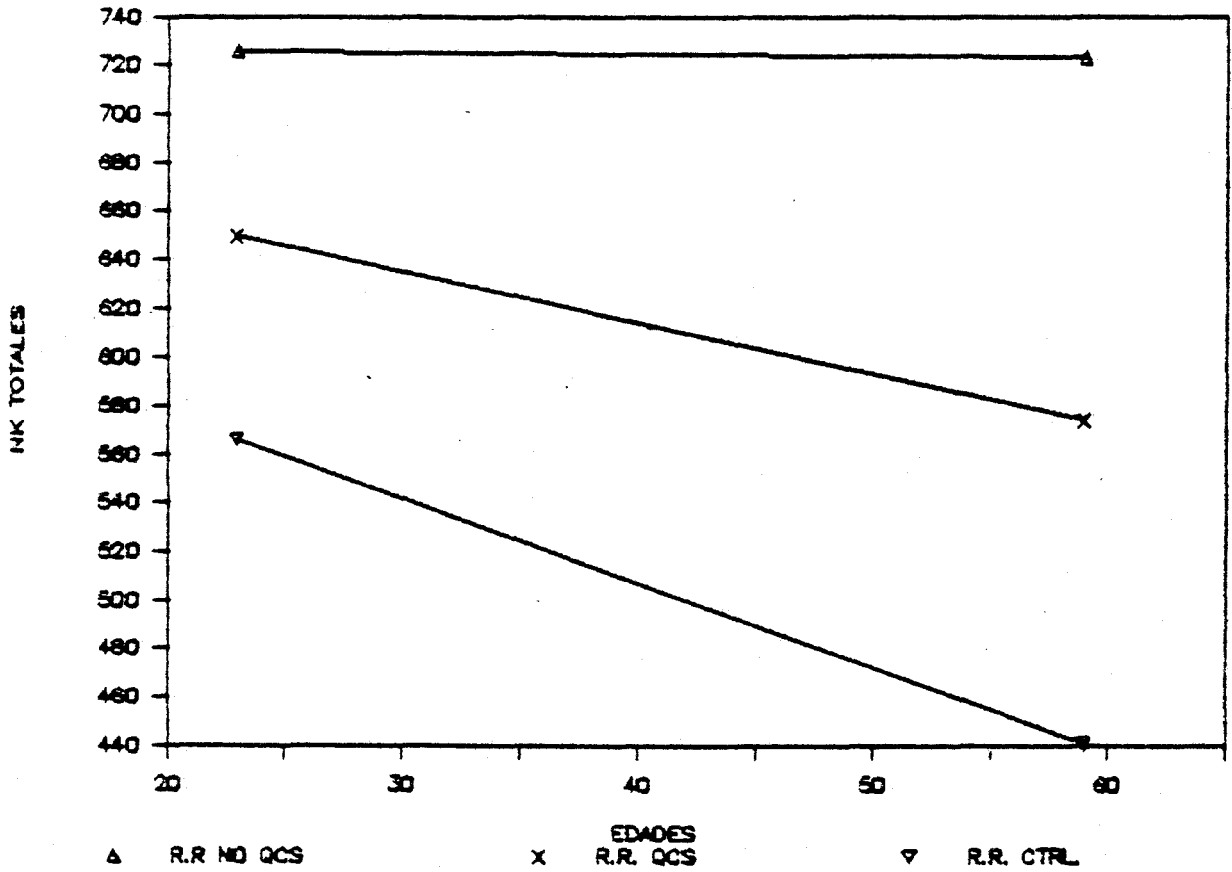
GRAFICA 15.- Recta de regresión de los grupos con/sin QCS y control.

(QCS-CTRL $p < 0.0005$, No QCS-CTRL $p < 0.0005$) (T de Student).

QCS $Y = 0.98188167 + 0.0063234(X)$ $R = 0,2130976$

No QCS $Y = 1.30159558 - 0.0042331(X)$ $R = 0,1915489$

CTRL $Y = 1.729838 - 0.005991(X)$ $R = 0,4434420$



GRAFICA 16.- Células NK totales de los grupos con/sin QCS y control.

(QCS- No QCS- $p < 0.05$, QCS-CTRL $p < 0.0025$, No QCS-CTRL $P < 0.0005$) (T de Student).

QCS	$Y = 598.393219 - 2.112103(X)$	$R = 0,1692517$
No QCS	$Y = 722.560619 + 0.043016(X)$	$R = 0,0285980$
CTRL	$Y = 646,1225 - 3,47727(X)$	$R = 0,375824$

II.2.2. UVEITIS AGUDA ANTERIOR (UAA).-

Este subgrupo está formado por 5 pacientes, todos varones. En la tabla XIII se exponen sus características generales y los valores para el perfil inmunológico. Estos valores del perfil hematológico e inmunológico dan unos valores medios, que exponemos seguidamente para los grupos con/sin UAA y cuya representación gráfica para el grupo sin UAA podemos observar en los diagramas 17,18,19,20 y 21. Estos valores son:

	<u>CON UAA</u>		<u>SIN UAA</u>	
	<u>V. Medio</u>	<u>D.Estandar</u>	<u>V. Medio</u>	<u>D.Estandar</u>
Leucocitos	8180	<u>+2359</u>	8036	<u>+1283</u>
Linfocitos %	34,2	<u>+4,49</u>	35	<u>+6,5</u>
Linfocitos totales	2755	<u>+747</u>	2793	<u>+587</u>
Linfocitos T4 %	35,6	5,59	42	<u>+7,9</u>
Linfocitos T4 total	1001	<u>+357</u>	1168	<u>+318</u>
Linfocitos T8 %	35,4	<u>+3,36</u>	35,6	<u>+5,54</u>
Linfocitos T8 total	978	<u>+304</u>	994	<u>+249</u>
Indice T4/T8	1,027	<u>+0,243</u>	1,201	<u>+0,273</u>
Células NK %	27,8	<u>+4,96</u>	24,36	<u>+5,32</u>
Células NK total	755	<u>+190</u>	669	<u>+161</u>

Cuando aplicamos el estudio estadístico al conjunto de estos datos observamos los siguientes resultados significativos (ver Tabla XVI en la página siguiente), y la representación gráfica la encontramos en las gráficas 17,18,19,20,21 y 22, en páginas siguientes.

PERFIL INMUNE	UAA-NO UAA	UAA-CTRL	NO UAA-CTRL
LEUCOCITOS	NO DES	NO DES	NO DES
LINFOCITOS %	NO DES	NO DES	NO DES
LINFOCITOS TOTAL.	NO DES	NO DES	NO DES
LINFOCITOS T4 %	MENOR ($p < 0,05$)	MENOR ($p < 0,0005$)	NO DES
LINFOS T4 TOTAL.	NO DES	MENOR ($p < 0,05$)	NO DES
LINFOCITOS T8 %	NO DES	MAYOR ($p < 0,001$)	MAYOR ($p < 0,0005$)
LINFOS T8 TOTAL.	NO DES	NO DES	MAYOR ($p < 0,0025$)
INDICE T4/T8	NO DES	MENOR ($p < 0,0005$)	MENOR ($p < 0,0005$)
CELULAS NK %	NO DES	MAYOR ($p < 0,0005$)	MAYOR ($p < 0,0005$)
CELULAS NK TOTAL.	NO DES	MAYOR ($p < 0,0005$)	MAYOR ($p < 0,0005$)

TABLA XVI.- Resultados para los subgrupos con/sin UAA entre si y contra control.

Como se puede observar en este grupo encontramos diferencias estadísticamente significativas para los linfocitos T4, que son menores en el subgrupo con UAA, tanto al compararlos al subgrupo sin UAA como contra el control, aunque contra este la significación es mayor. También se encuentran diferencias para los linfocitos T8, índice T4/T8 y células NK entre ambos subgrupos y el control, siendo la significación en el subgrupo sin UAA de mayor importancia.

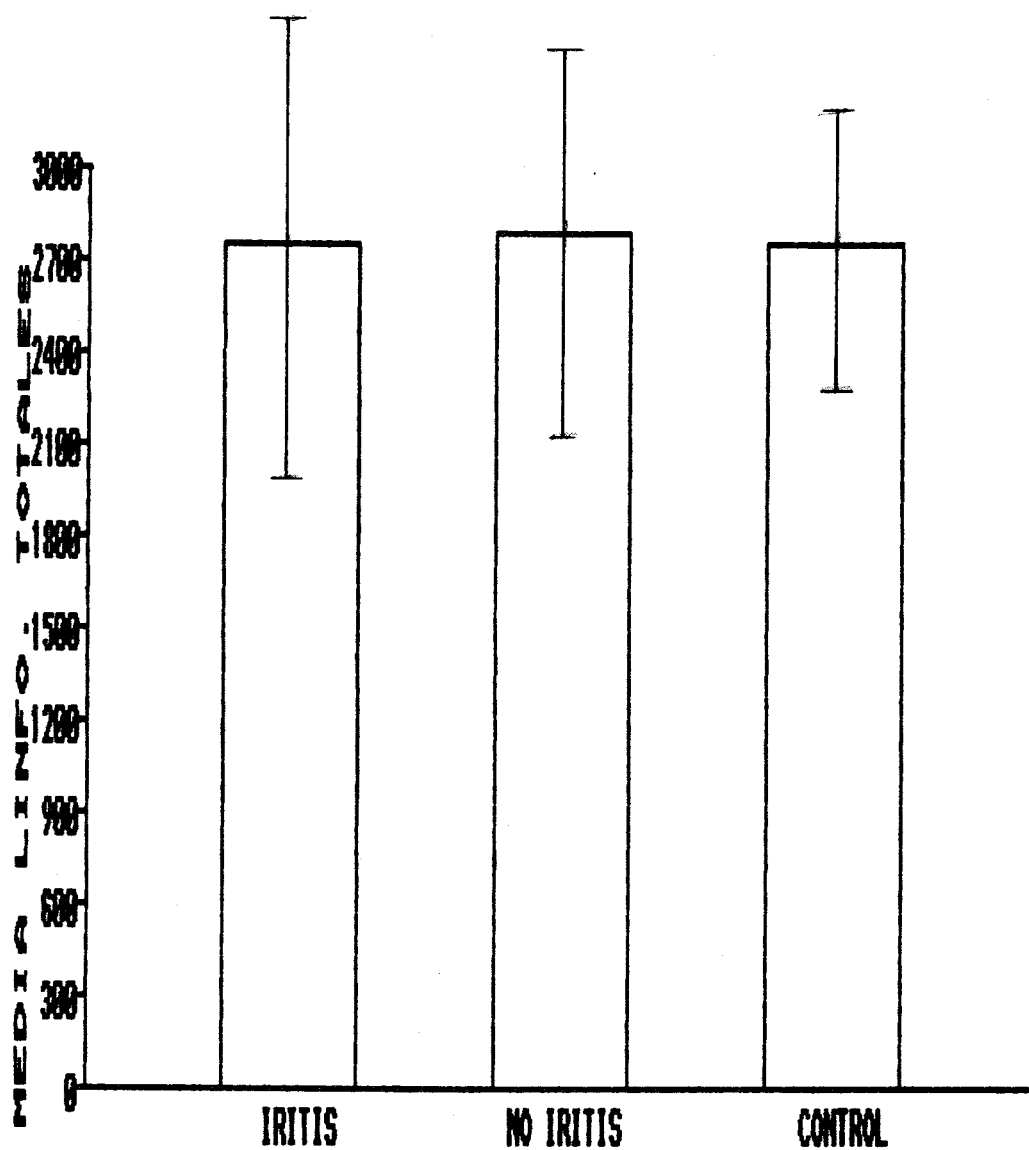


DIAGRAMA 17: Valores medios y desviación estandar de los linfocitos totales en los grupos con/sin uveitis aguda anterior y control.

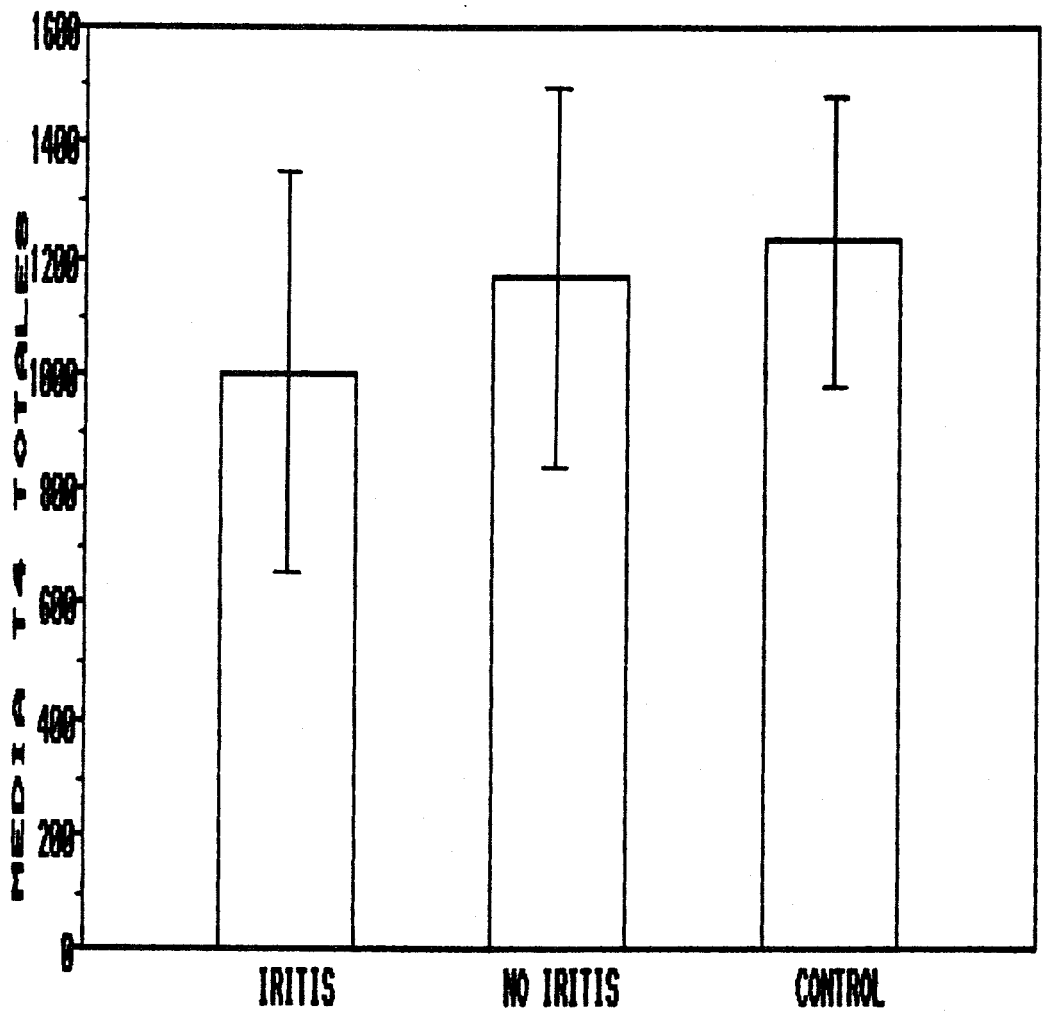


DIAGRAMA 18: Valores medios y desviación estandar de los linfocitos T4 totales en los grupos con/sin uveitis aguda anterior y control.

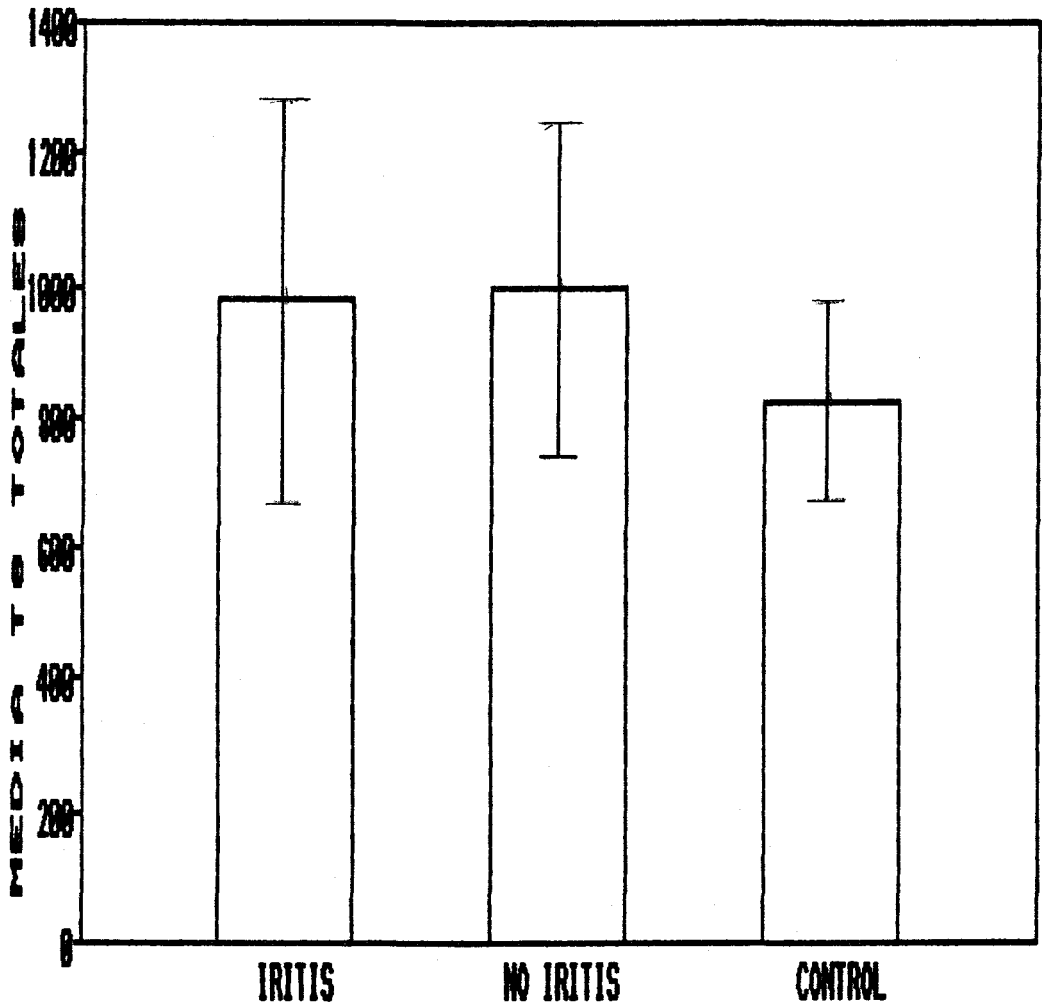


DIAGRAMA 19: Valores medios y desviación estandar de los linfocitos T8 totales en los grupos con/sin uveitis aguda anterior y control.

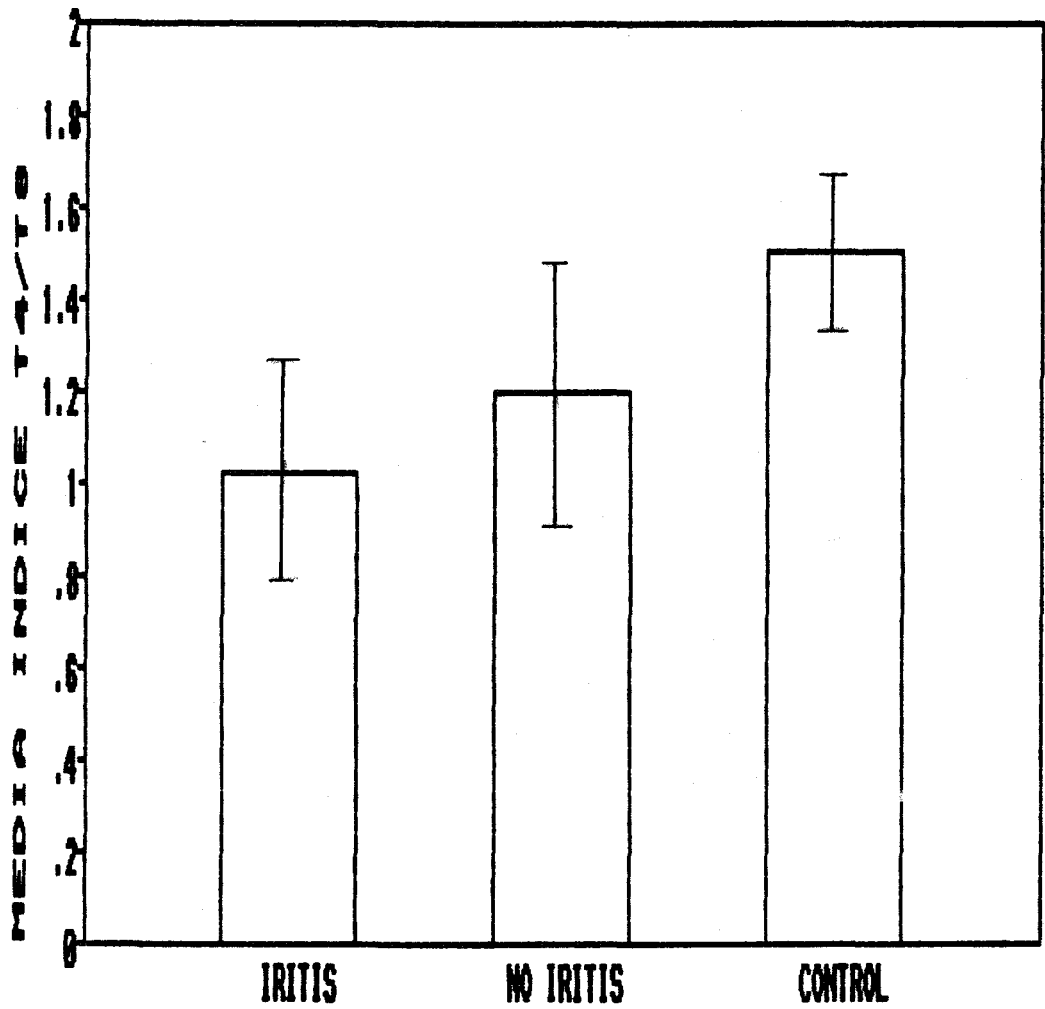


DIAGRAMA 20: Valores medios y desviación estandar de los indices T4/T8 en los grupos con/sin uveitis aguda anterior y control.

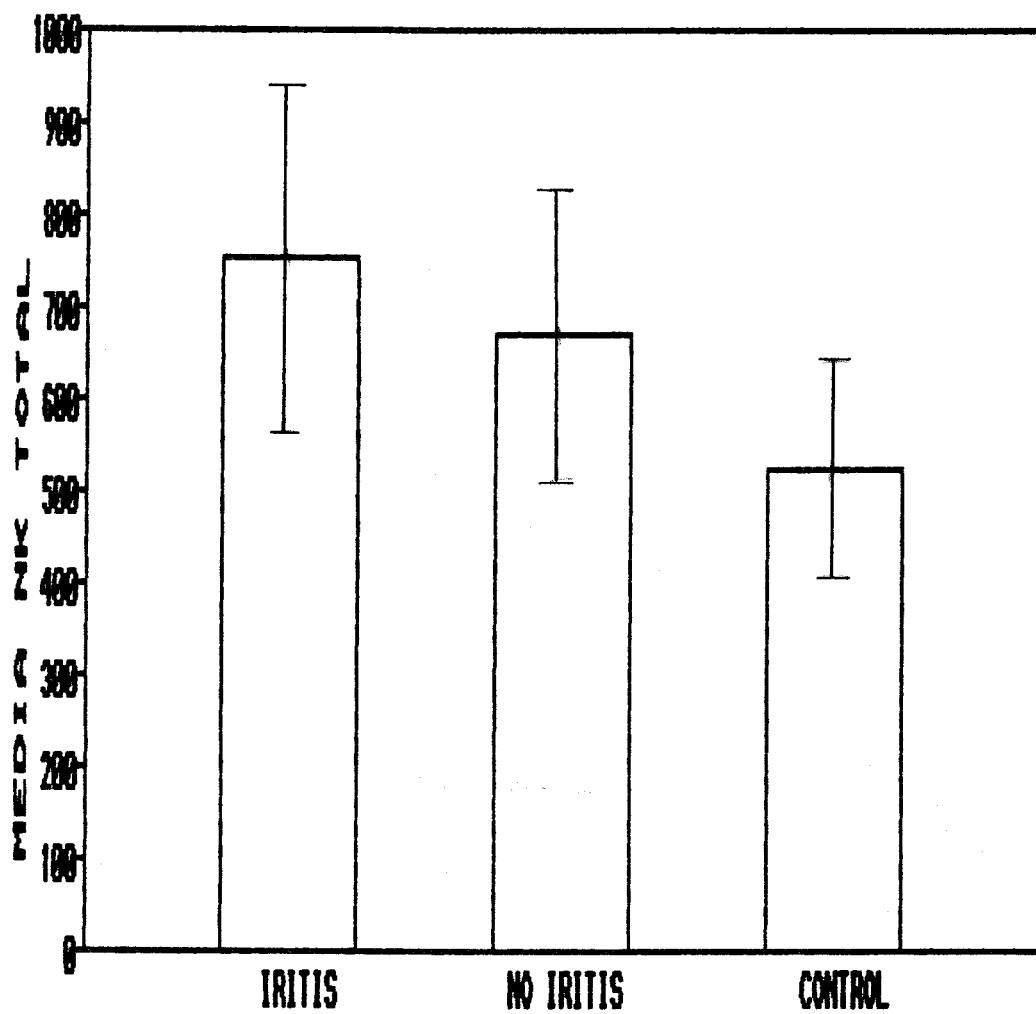
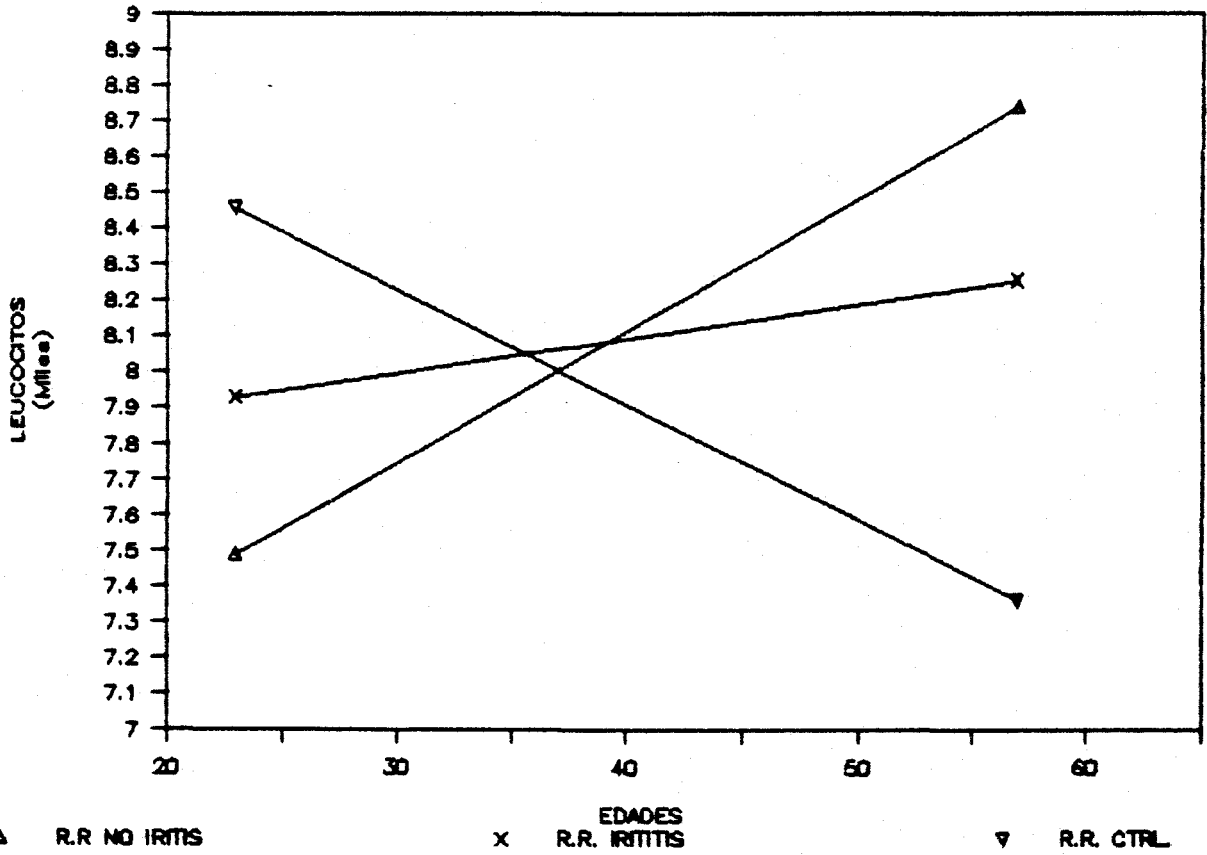


DIAGRAMA 21: Valores medios y desviación estandar de las células NK totales en los grupos con/sin uveitis aguda anterior y control.

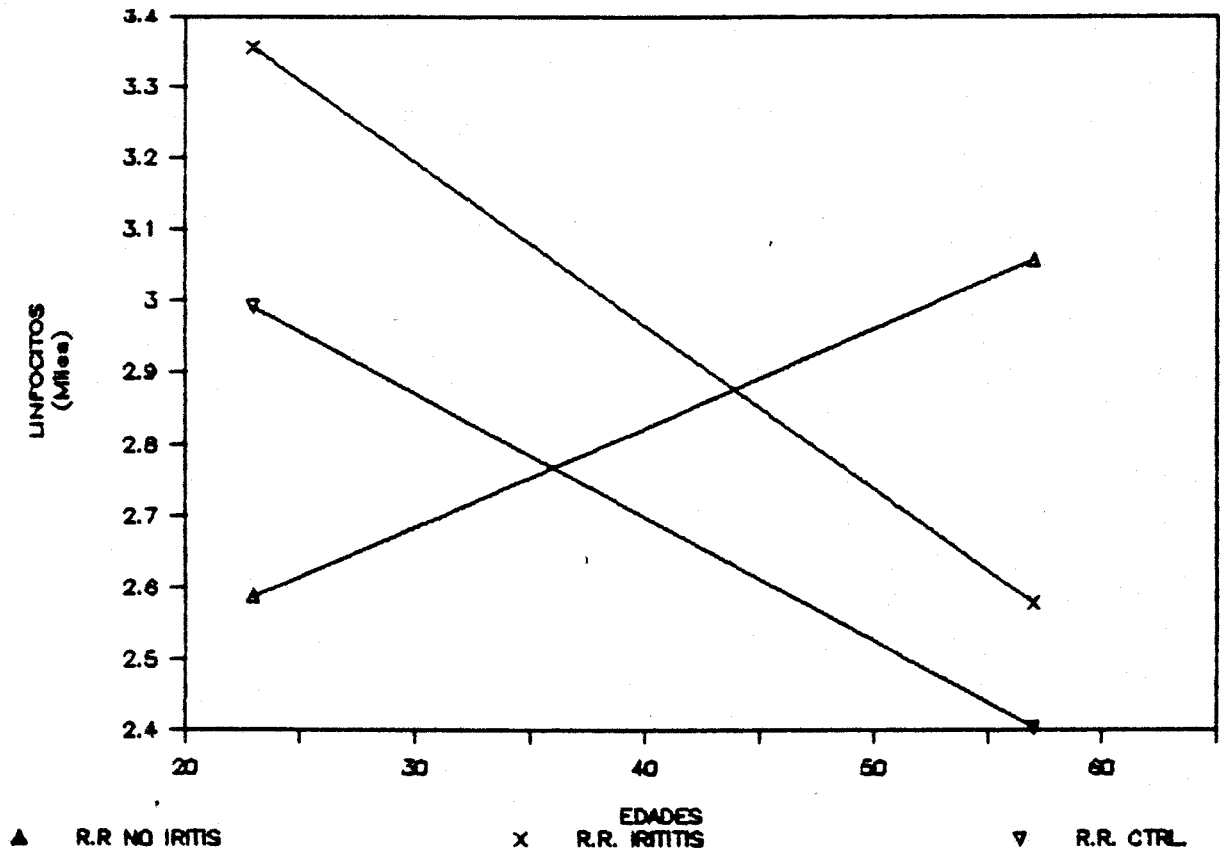


GRAFICA 17.- Rectas de regresión de leucocitos entre los grupos con/sin iritis y control. (No hay significación entre grupos).

NO IRITIS $Y = 6644.040 + 36,74655(X)$ $R = 0,290832$

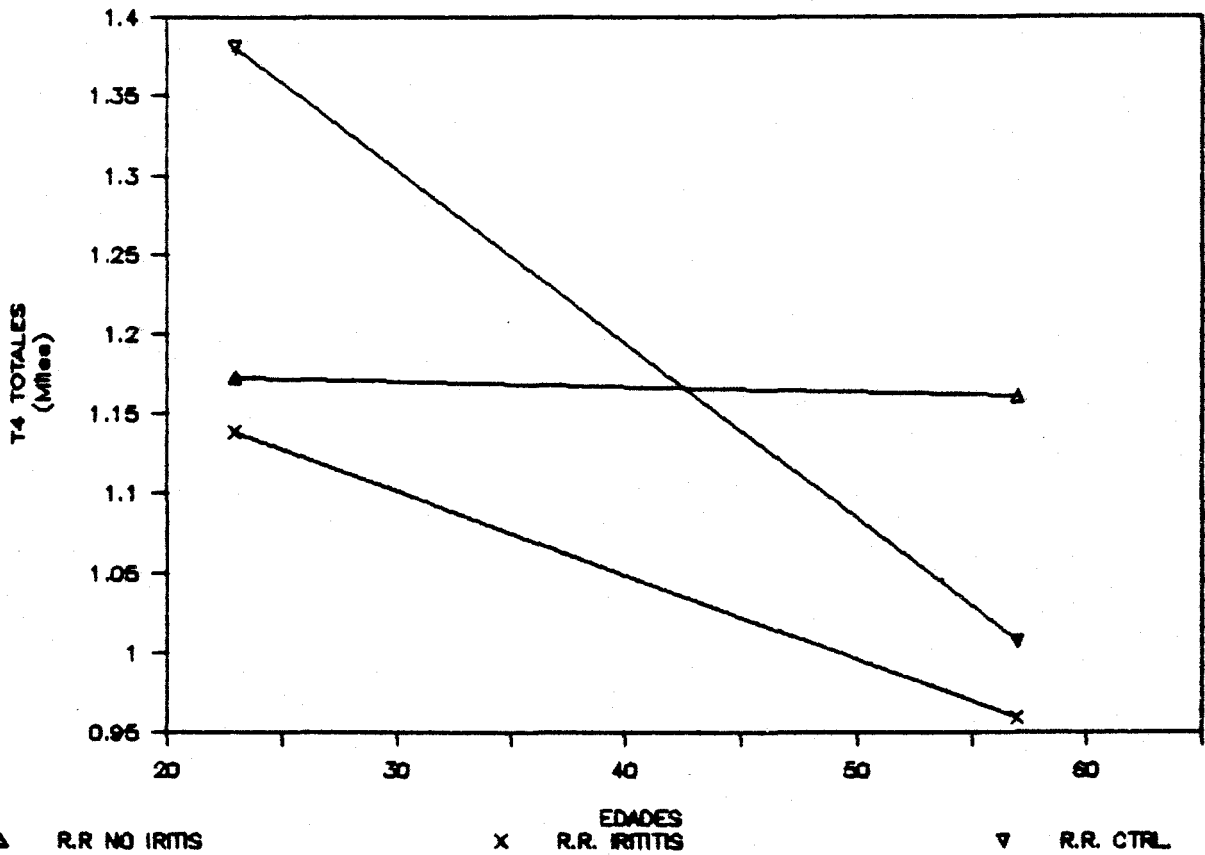
IRITIS $Y = 7709,196 + 9,569179(X)$ $R = 0,044557$

CONTROL $Y = 9196,725 - 32,2281(X)$ $R = 0,242281$



GRAFICA 18.- Rectas de regresión de los linfocitos totales correspondientes a los grupos con/sin iritis y control. (Iritis-Control $p < 0,05$) (T de Student)

NO IRITIS	$Y = 2269.309 + 13.82815(X)$	$R = 0.239288$
IRITIS	$Y = 3878.236 - 22.8218(X)$	$R = 0.335772$
CONTROL	$Y = 3389.159 - 17.2981(X)$	$R = 0.488303$

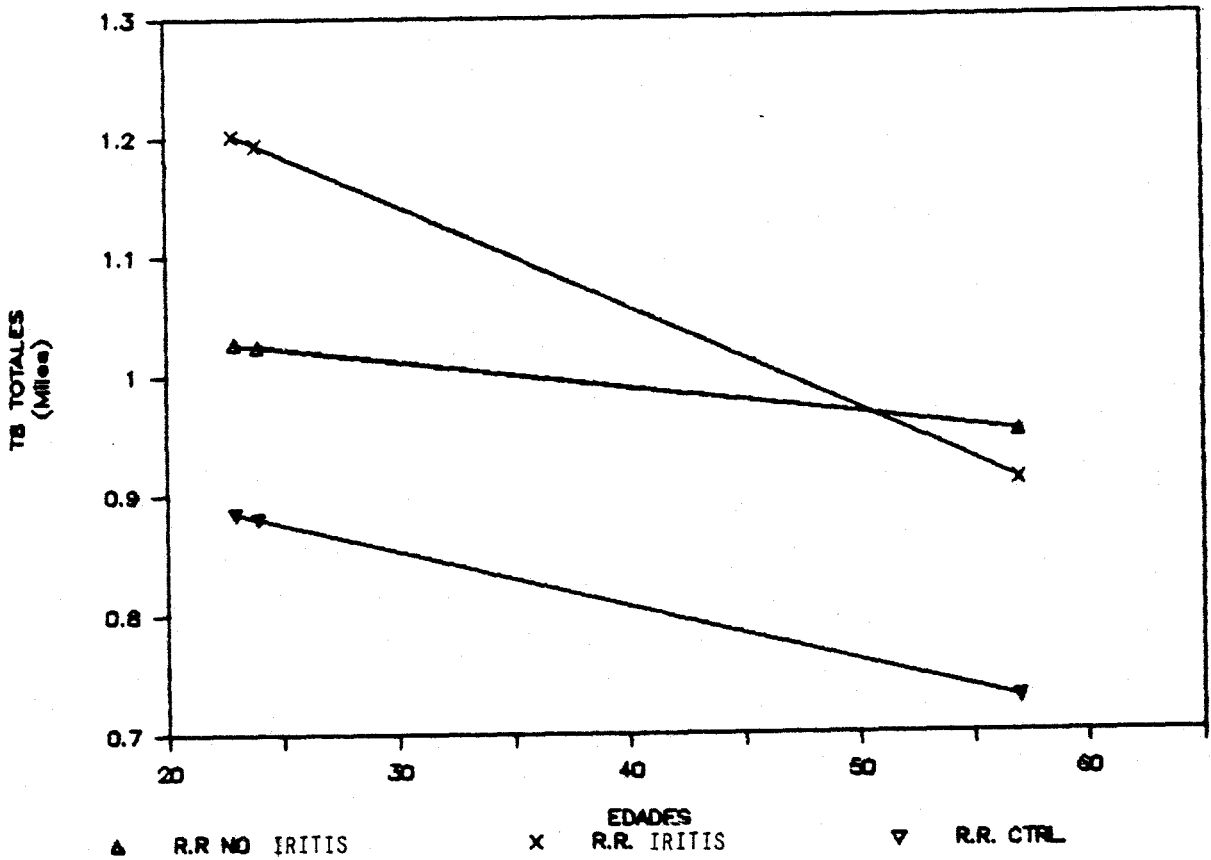


GRÁFICA 19.- Rectas de regresión de los linfocitos T4 totales correspondientes a los grupos con/sin iritis y control. (Iritis-Control $p < 0,05$ J de Student)

NO IRITIS $Y = 1181.138 - 0.35107(X)$ $R = 0.011197$

IRITIS $Y = 1259.195 - 5.25600(X)$ $R = 0.605441$

CONTROL $Y = 1633.460 - 10.9802(X)$ $R = 0.605441$

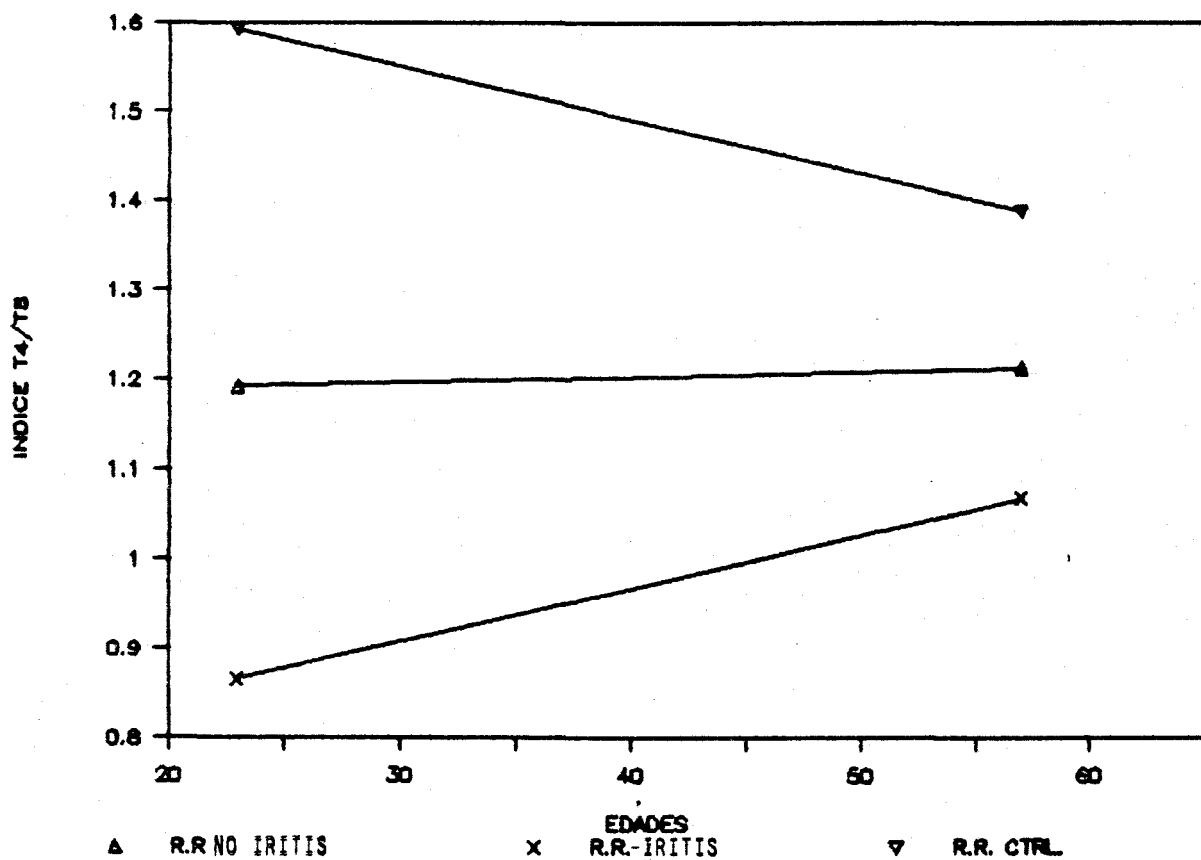


GRAFICA 20.- Rectas de regresión de los linfocitos T8 totales correspondientes a los grupos con/sin iritis y control (Iritis-CTRL $p < 0.0005$, No IRITIS-CTRL $p < 0.0025$) (T de Student).

NO IRITIS $Y = 1078.549 - 2.22147(X)$ $R = 0.090447$

IRITIS $Y = 1399.599 - 8.56503(X)$ $R = 0.309226$

CONTROL $Y = 991.2995 - 4.61629(X)$ $R = 0.336875$

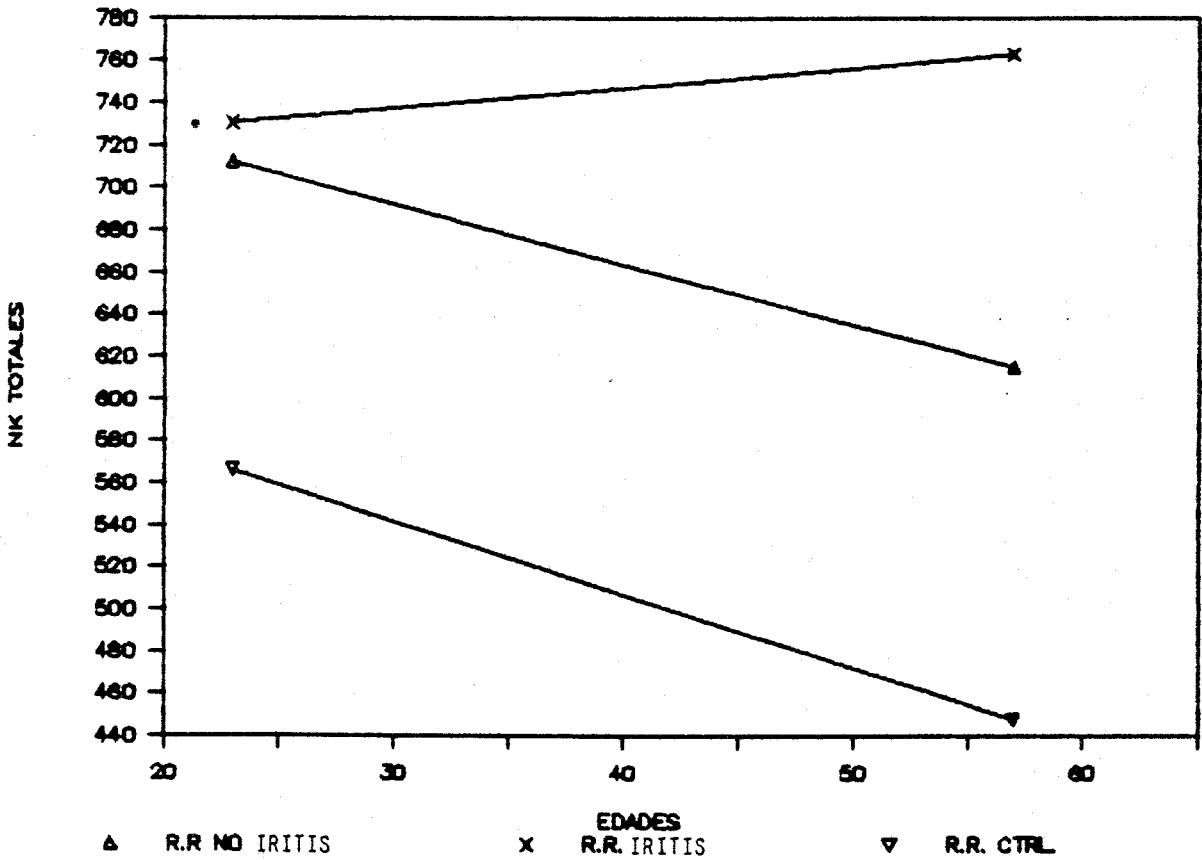


GRAFICA 21.- Rectas de regresión del índice T4/T8 correspondientes a los grupos con/sin iritis y control (Iritis-Ctrl $p < 0.0005$, No Iritis-CTRL $p < 0.0005$).

NO IRITIS $Y = 1.178346 + 0.000613(X)$ $R = 0.022823$

IRITIS $Y = 0.729290 + 0.005930(X)$ $R = 0.267482$

CONTROL $Y = 1.729838 - 0.00599(X)$ $R = 0.443442$



GRÁFICA 22.- Rectas de regresión de las células NK totales de los grupos con/sin iritis y control (Iritis-CTRL $p < 0,0005$, No Iritis-CTRL $p < 0,0005$).

NO IRITIS $Y = 778.0059 - 2.86449(X)$ $R = 0.180378$

IRITIS $Y = 708.9718 + 0.943661(X)$ $R = 0.054577$

CONTROL $Y = 646.1225 - 3.47727(X)$ $R = 0.375824$

II.2.3. QUERATOCONJUNTIVITIS ALERGICA (QCA).-

Los tres pacientes afectados de queratoconjuntivitis alérgica son varones, sus características y datos referentes al estudio realizado por nosotros lo podemos encontrar en la Tabla XIII. Para el perfil inmunológico investigado por nosotros obtenemos los siguientes valores medios y desviaciones estándar:

	<u>CON QCA</u>		<u>SIN QCA</u>	
	<u>V. Medio</u>	<u>D. Estándar</u>	<u>V. Medio</u>	<u>D. Estándar</u>
Leucocitos	6967	<u>+58</u>	8181	<u>+1492</u>
Linfocitos %	41,33	<u>+11,71</u>	34,14	<u>+5,15</u>
Linfocitos totales	2884	<u>+836</u>	2776	<u>+591</u>
Linfocitos T4 %	44,66	<u>+4,5</u>	40,5	<u>+8,1</u>
Linfocitos T4 total	1282	<u>+386</u>	1125	<u>+324</u>
Linfocitos T8 %	36,33	<u>+8,02</u>	35,48	<u>+4,86</u>
Linfocitos T8 total	1090	<u>+507</u>	981	<u>+225</u>
Indice T4/T8	1,280	<u>+0,352</u>	1,159	<u>+0,268</u>
Células NK %	26,33	<u>+2,08</u>	24,77	<u>+5,59</u>
Células NK total	754	<u>+204</u>	676	<u>+164</u>

(ver diagramas 22,23,24,25 y 26).

Realizado el correspondiente análisis estadístico para los valores encontrados, obtenemos los siguientes resultados que se exponen en la tabla XVII de la página siguiente.

PERFIL INMUNE	QCA-NO QCA	QCA-CTRL	NO QCA-CTRL
LEUCOCITOS	NO DES	NO DES	NO DES
LINFOCITOS %	MAYOR (p<0,05)	NO DES	NO DES
LINFOCITOS TOTAL.	NO DES	NO DES	NO DES
LINFOCITOS T4 %	NO DES	NO DES	NO DES
LINFOS T4 TOTAL.	NO DES	NO DES	NO DES
LINFOCITOS T8 %	NO DES	MAYOR (p<0,0005)	MAYOR (p<0,0005)
LINFOS T8 TOTAL.	NO DES	MAYOR (p<0,025)	MAYOR (p<0,0025)
INDICE T4/T8	NO DES	MENOR (p<0,0005)	MENOR (p<0,0005)
CELULAS NK %	NO DES	MAYOR (p<0,0005)	MAYOR (p<0,0005)
CELULAS NK TOTAL.	NO DES	MAYOR (p<0,0025)	MAYOR (p<0,0005)

TABLA XVII.- Resultados obtenidos entre los grupos con/sin QCA entre si y contra control.

De todos estos resultados exponemos las rectas de regresión comparadas en las gráficas 23,24,25,26,27 y 28.

En resumen diremos que entre los subgrupos con/sin QCA solo se encuentra diferencias estadísticamente significativa para el porcentaje de linfocitos, encontrándose significación entre ambos subgrupos al compararlos con el control para los linfocitos T8 -y por tanto para el índice T4/T8 por aumento del denominador- y para las células NK, tanto en valores porcentuales como absolutos, siendo más acentuadas para el grupo sin QCA.

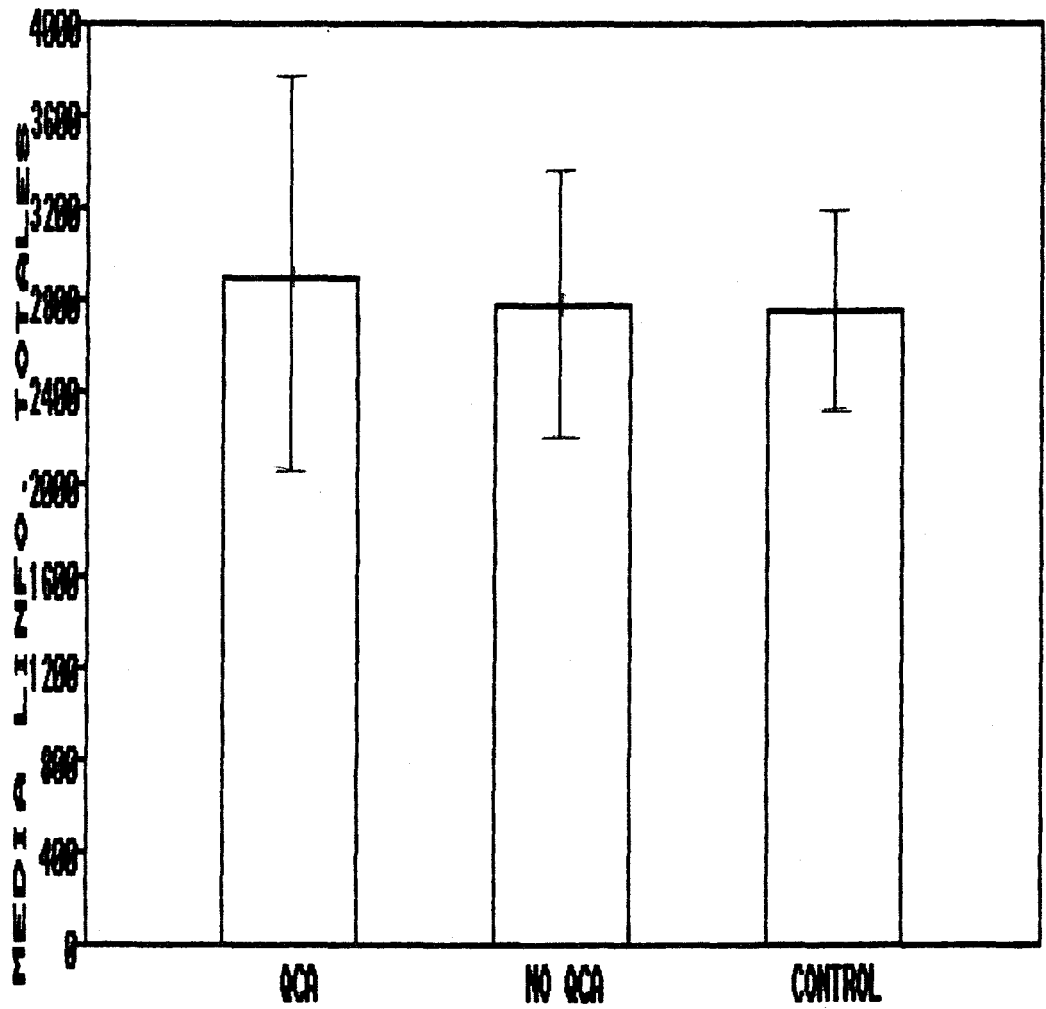


DIAGRAMA 22: Valores medios y desviación estándar de los linfocitos totales en los grupos con/sin queratoconjuntivitis alérgica y control.

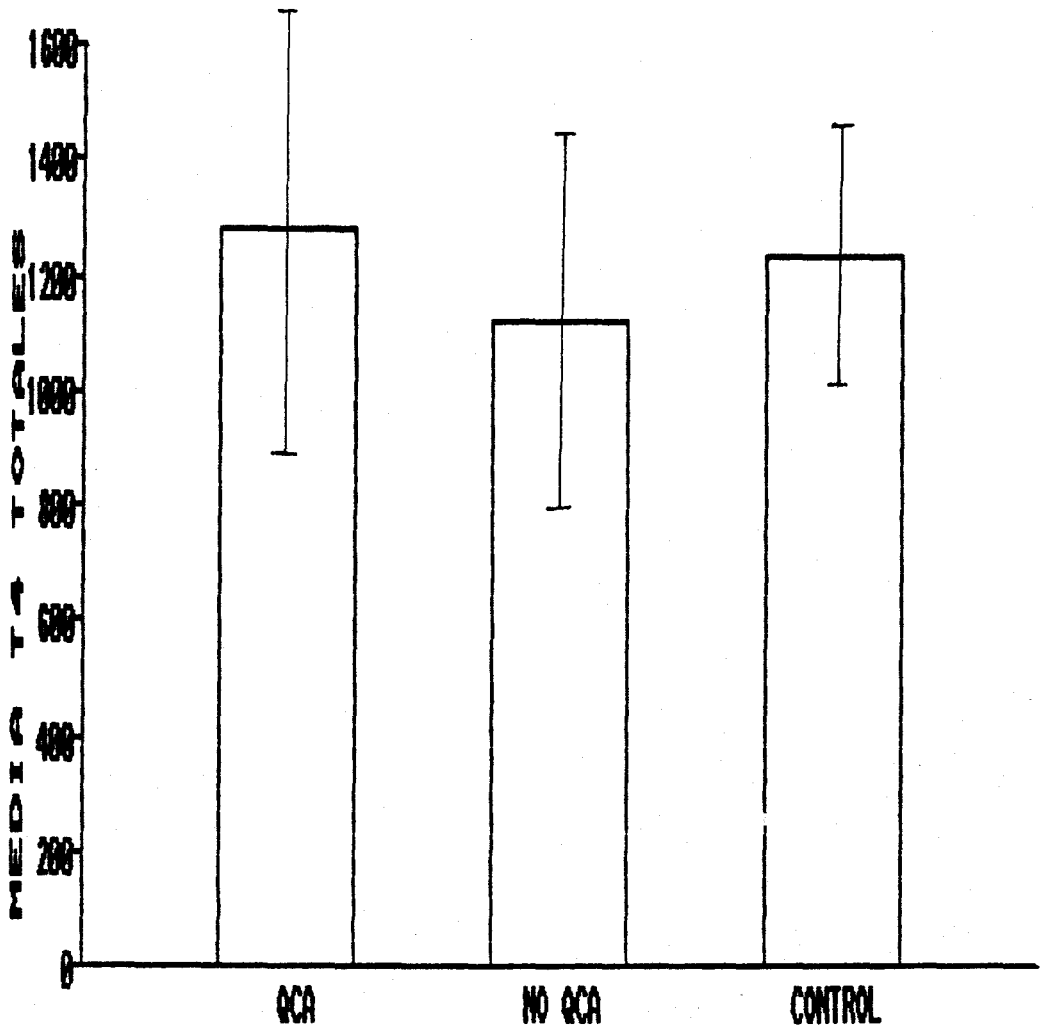


DIAGRAMA 23: Valores medios y desviación estandar de los linfocitos T4 totales en los grupos con/sin queratoconjuntivitis alérgica y control.

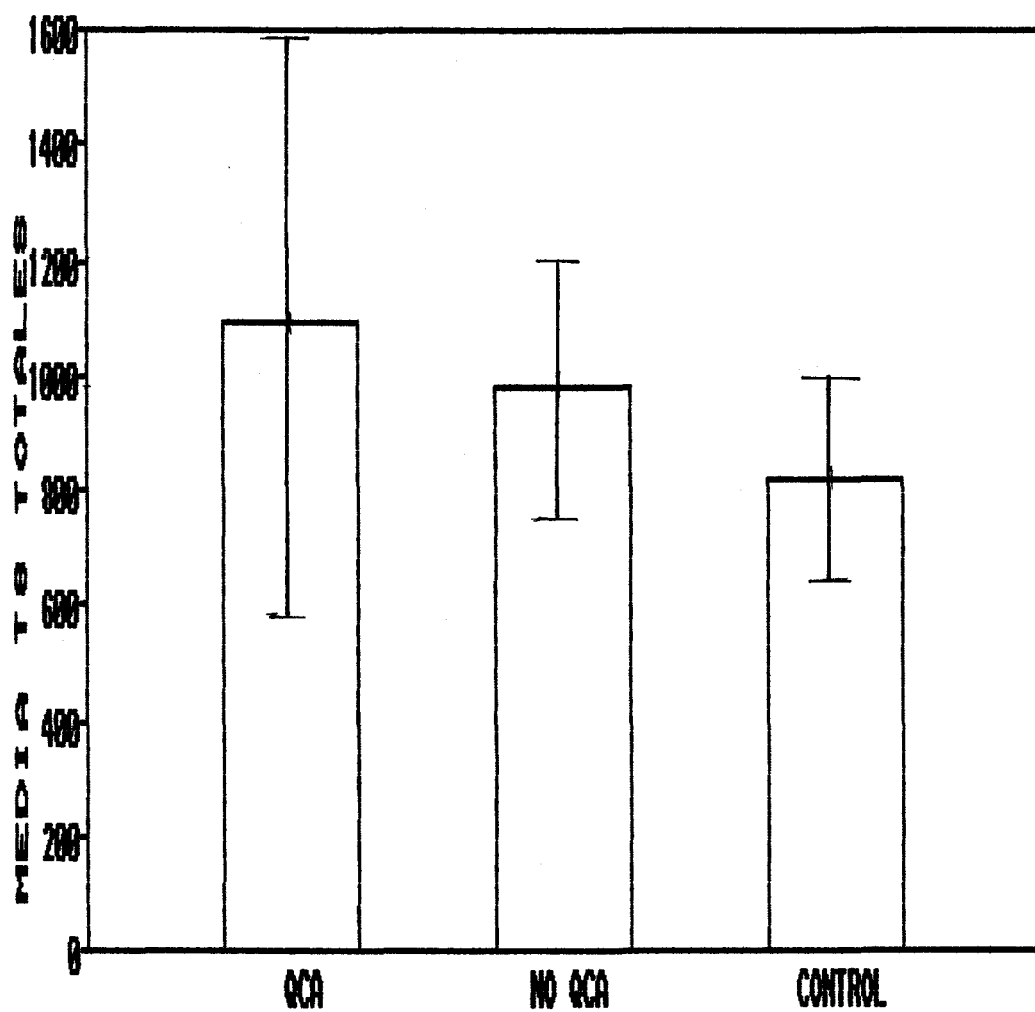


DIAGRAMA 24: Valores medios y desviación estandar de los linfocitos T8 totales en los grupos con/sin queratoconjuntivitis alérgica y control.

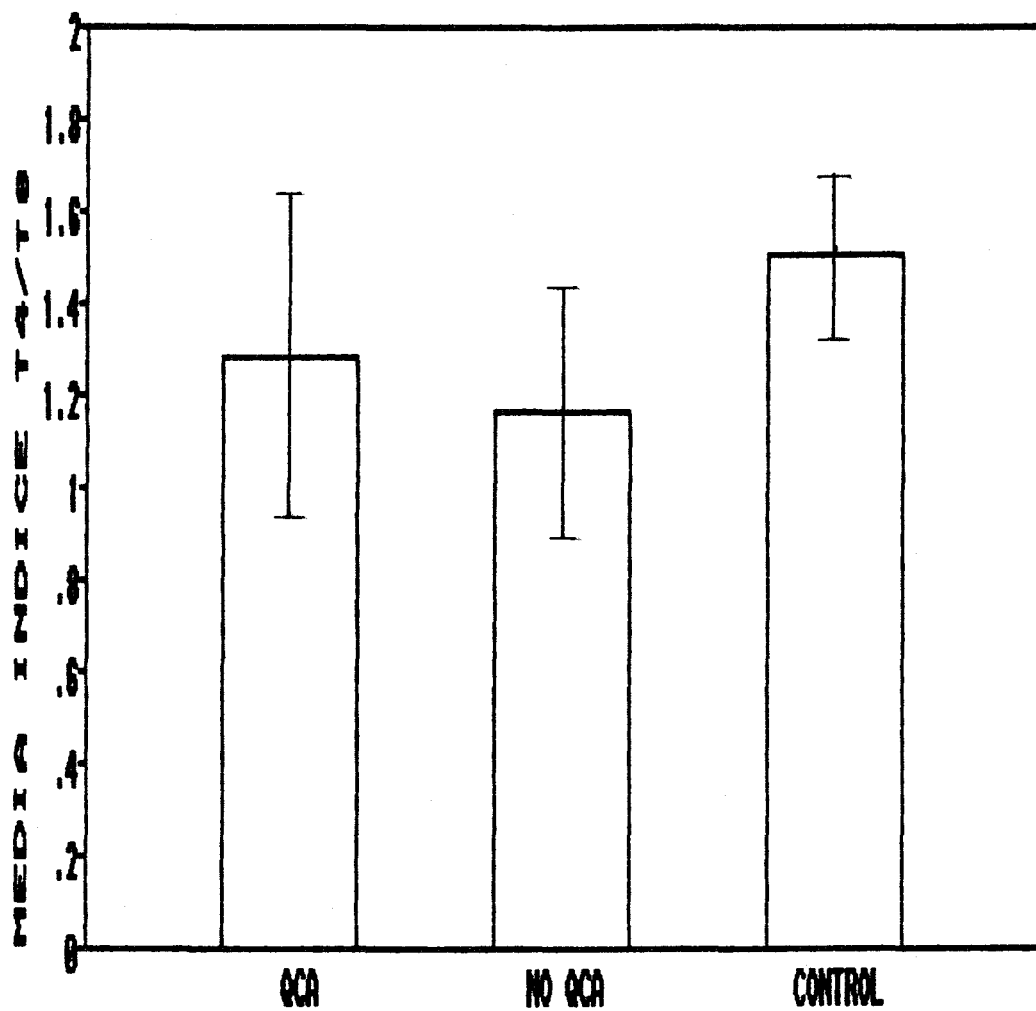


DIAGRAMA 25: Valores medios y desviación estandar de los indices T4/T8 en los grupos con/sin queratoconjuntivitis alérgica y control.

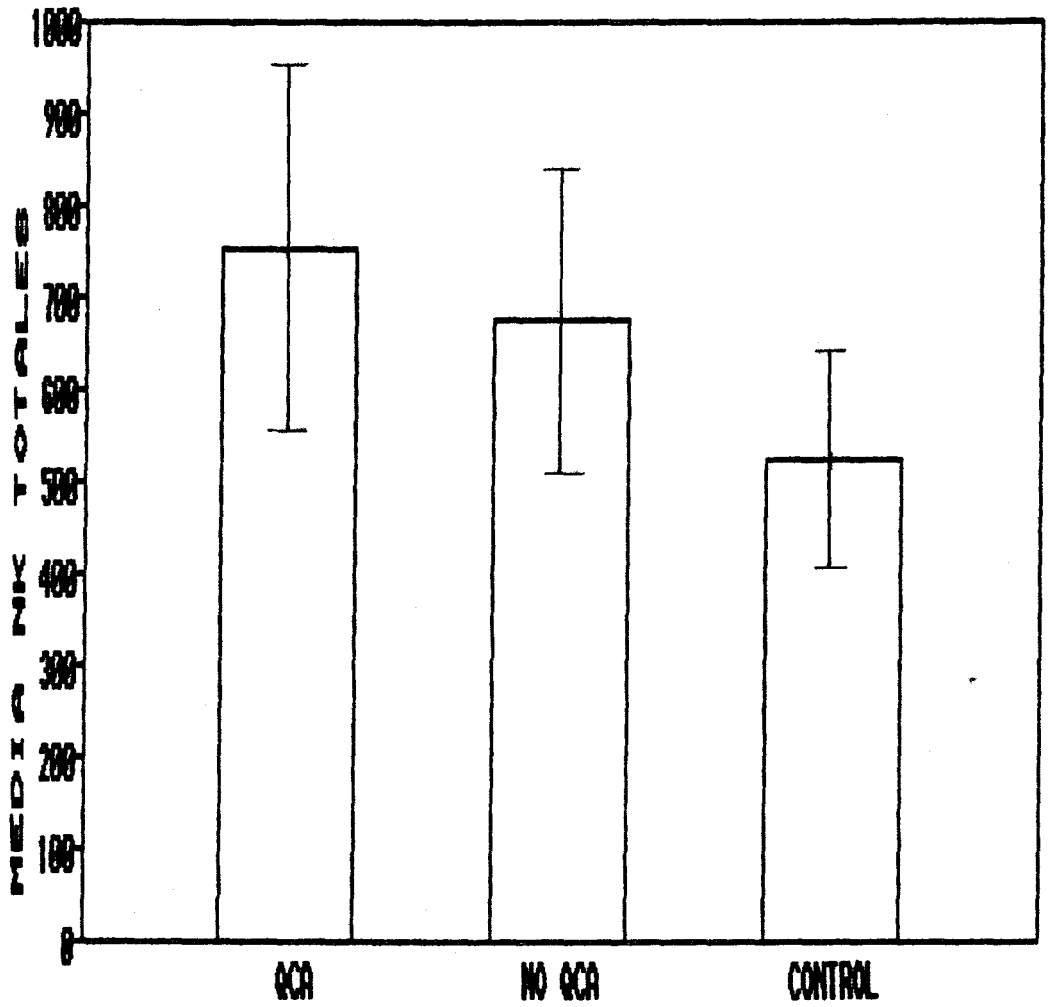
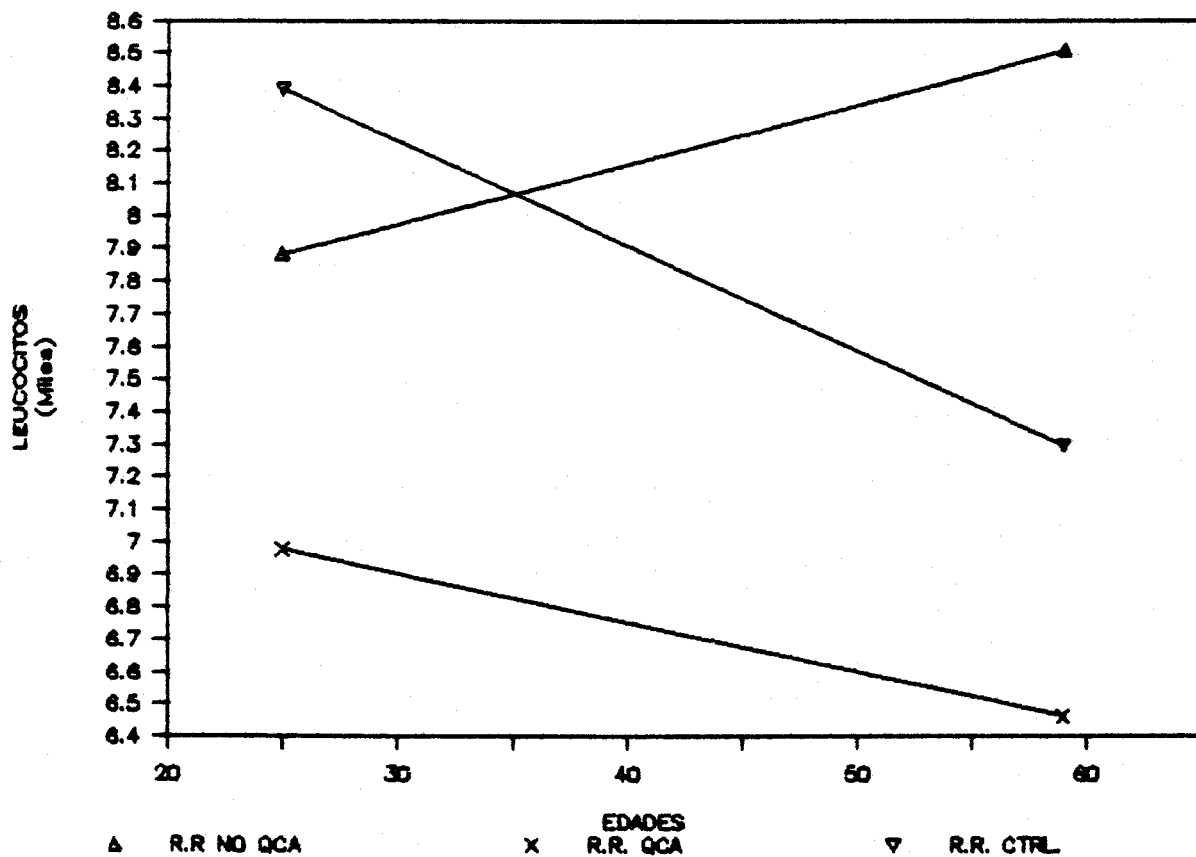


DIAGRAMA 26: Valores medios y desviación estandar de las células NK totales en los grupos con/sin queratoconjuntivitis alérgica y control.

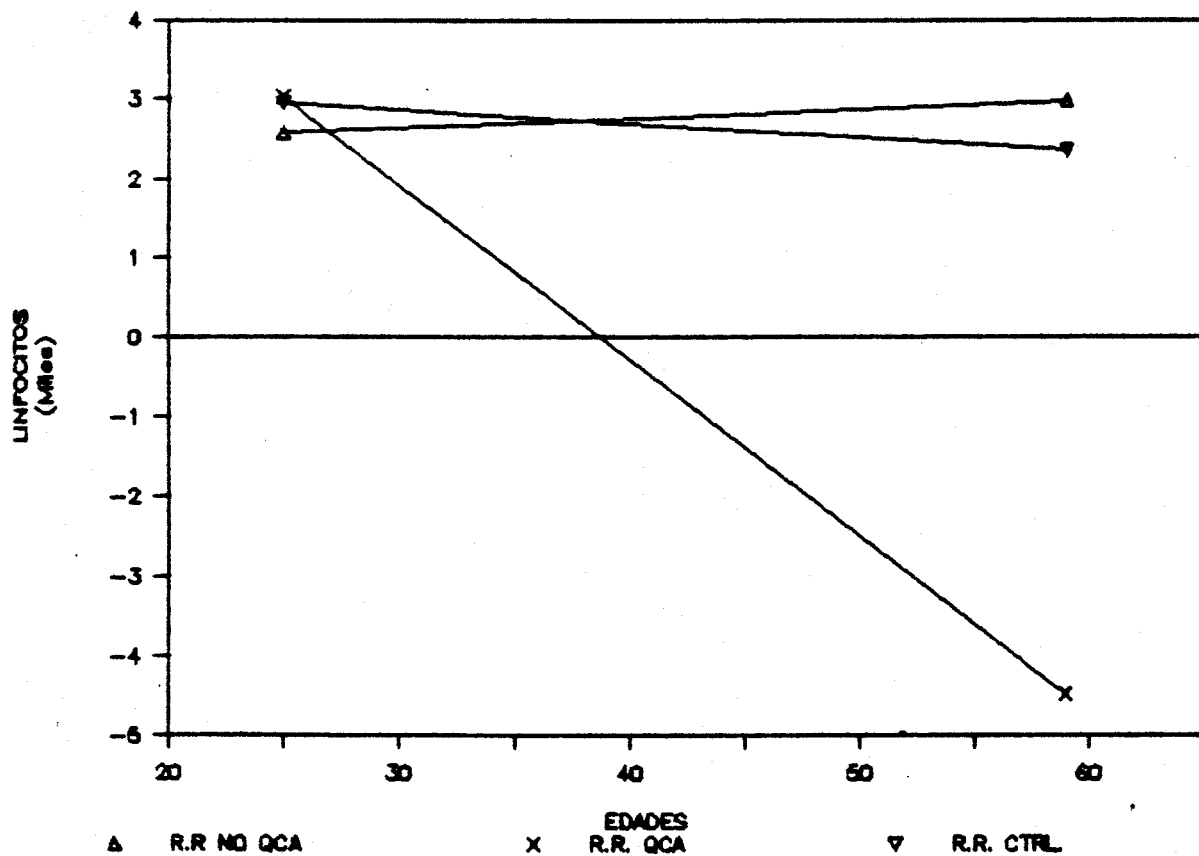


GRAFICA 23.- Rectas de regresión correspondientes a los grupos con/sin QCA y control. (No hay significación).

NO QCA $Y = 7422.277 + 18.36783(X)$ $R = 0.127776$

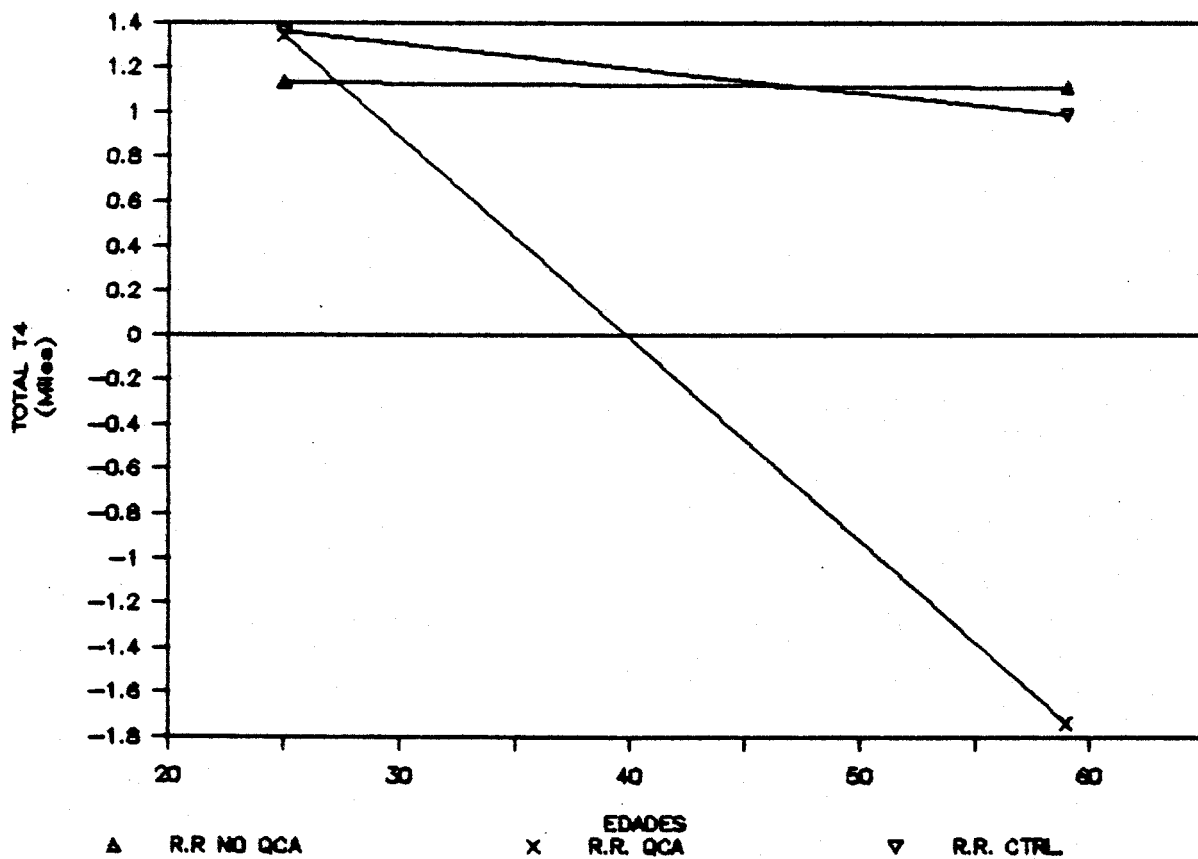
QCA $Y = 7354.651 - 15.1162(X)$ $R = 0.991240$

CTRL $Y = 9196.725 - 32.2281(X)$ $R = 0.242280$



GRAFICA 24.- Recta de regresión de los linfocitos totales correspondiente a los grupos con/sin QCA y control. (QCA-No QCA $p < 0.05$) (T de Student).

NOQCA	$Y = 2298.908 + 11.54342(X)$	$R = 0.202813$
QCA	$Y = 8549.767 - 220.744(X)$	$R = 0.999361$
CTRL	$Y = 3389.159 - 17.2981(X)$	$R = 0.488303$

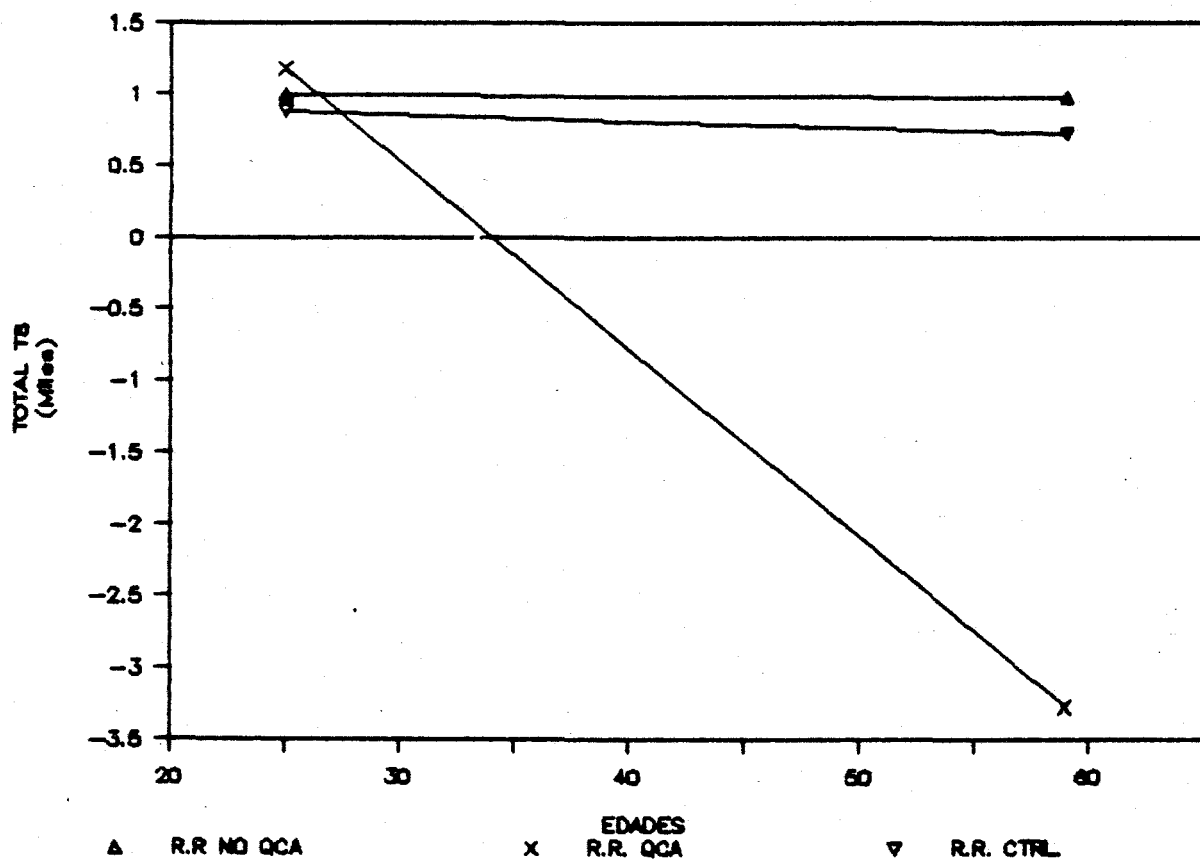


GRAFICA 25.- Rectas de regresión de los linfocitos T4 totales correspondientes a los grupos con/sin QCA y control (No hay significación).

NO QCA $Y = 1154.037 - 0.72222(X)$ $R = 0.023165$

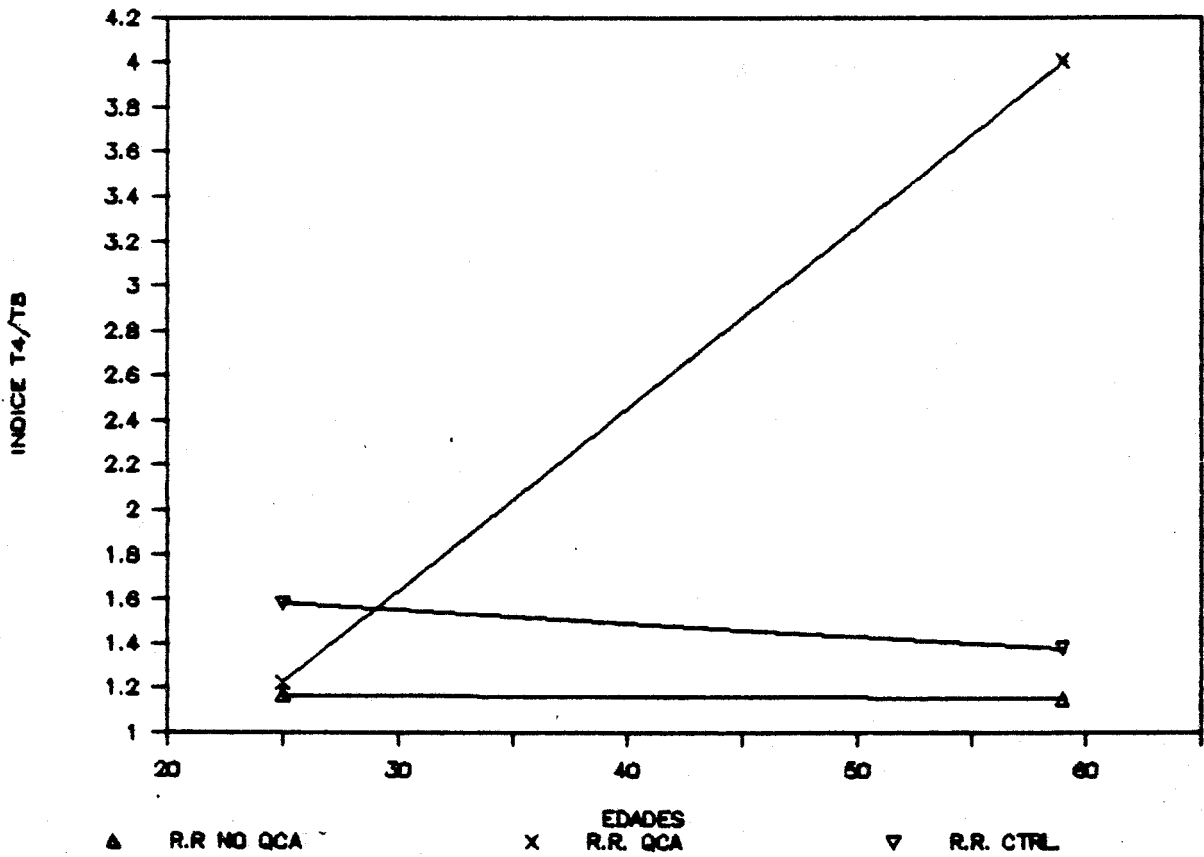
QCA $Y = 3606.325 - 90.5581(X)$ $R = 0.930500$

CTRL $Y = 1633.460 - 10.9802(X)$ $R = 0.605441$



GRAFICA 26.- Rectas de regresión de los linfocitos T8 totales correspondientes a los grupos con/sin QCA y control (QCA-CTRL $p < 0.025$) (T de Student).

NO QCA	$Y = 1010.445 - 0.71865(X)$	$R = 0.033137$
QCA	$Y = 4449.383 - 130.872(X)$	$R = 0.976219$
CTRL	$Y = 991.2995 - 4.61629(X)$	$R = 0.336875$

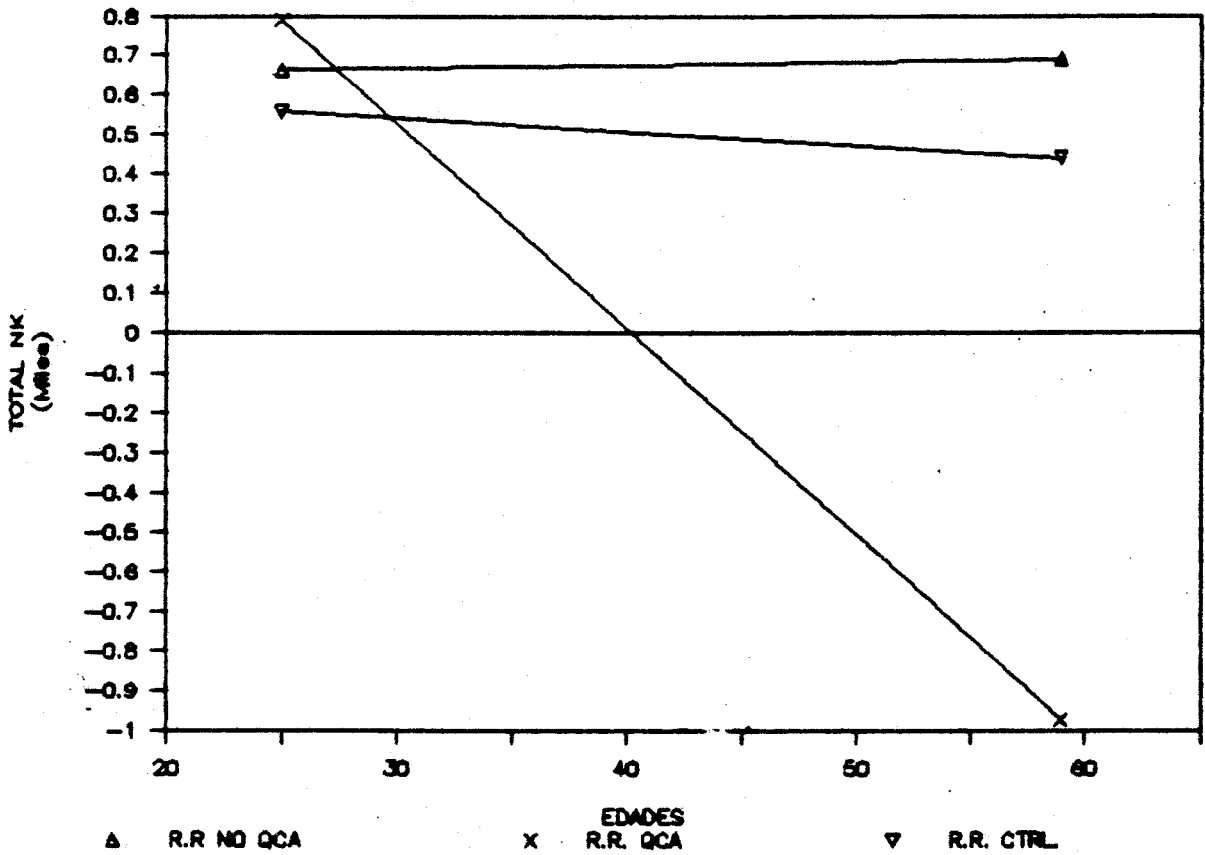


GRÁFICA 27.- Rectas de regresión de los índices T4/t8 correspondientes a los grupos con/sin QCA y control (QCA - CTRL $p < 0,05$, No QCA - CTRL $p < 0,0005$).

NO QCA $Y = 1.179059 - 0.00047(X)$ $R = 0.018432$

QCA $Y = -0.81643 + 0.081711(X)$ $R = 0.878632$

CTRL $Y = 1.729838 - 0.00599(X)$ $R = 0.443442$



GRAFICA 28.- Rectas de regresión de las células NK totales correspondientes a los grupos con/sin QCA y control. (QCA-CTRL $p < 0.0025$, No QCA-CTRL $p < 0.0005$). (T de Student).

NO QCA	$Y = 643.6059 + 0.783725(X)$	$R = 0.049578$
QCA	$Y = 2082.697 - 51.7674(X)$	$R = 0.960368$
CTRL	$Y = 646.1225 - 3.47727(X)$	$R = 0.375824$

II.2.4. CATARATAS (CAT).-

Nuestros tres pacientes, todos varones, afectados de cataratas presentan los siguientes valores medios para el conjunto del perfil inmuno lógico investigado por nosotros, junto a estos se exponen los del subgrupo sin cataratas:

	<u>CON CAT</u>		<u>SIN CAT</u>	
	<u>V. Medio</u>	<u>D. Estándar</u>	<u>V. Medio</u>	<u>D. Estandar</u>
Leucocitos	7867	<u>+902</u>	8081	<u>+1509</u>
Linfocitos %	36,6	<u>+11,7</u>	33,5	<u>+8,01</u>
Linfocitos totales	2820	<u>+589</u>	2783	<u>+614</u>
Linfocitos T4 %	41	<u>+8,54</u>	40,9	<u>+7,9</u>
Linfocitos T4 total	1154	<u>+304</u>	1098	<u>+385</u>
Linfocitos T8 %	40,3	<u>+4,7</u>	35,03	<u>+4,9</u>
Linfocitos T8 total	1149	<u>+348</u>	974	<u>+243</u>
Indice T4/T8	1,041	<u>+0,341</u>	1,185	<u>+0,268</u>
Células NK %	22	<u>+3,46</u>	25,2	<u>+5,4</u>
Células NK total	627	<u>+200</u>	690	<u>+165</u>

La representación gráfica de los valores medios de células absolutas se representan en los diagramas 27,28,29,30 y 31.

Tras el correspondiente análisis estadístico, cuyos resultados exponemos seguidamente en la tabla XVIII de la página siguiente, observamos rasgos generales que entre los subgrupos con y sin cataratas solo existen diferencias para el porcentaje de células T8 ($p < 0,05$) y que ambos subgrupos frente a control tienen significaciones distintas, así el sub

grupo con cataratas solo presenta diferencias estadísticamente significativas para las células T8 (porcentuales y totales) y por tanto para el índice T4/T8, mientras que el subgrupo sin catarata tiene además significación para las células NK. (Gráficas 29,30,31,32,33 y 34).

PERFIL INMUNE	CAT-NO CAT	CAT-CTRL	NO CAT-CTRL
LEUCOCITOS	NO DES	NO DES	NO DES
LINFOCITOS %	NO DES	NO DES	NO DES
LINFOCITOS TOTAL.	NO DES	NO DES	NO DES
LINFOCITOS T4 %	NO DES	NO DES	NO DES
LINFOS T4 TOTAL.	NO DES	NO DES	NO DES
LINFOCITOS T8 %	MAYOR (p<0,05)	MAYOR (p<0,0005)	MAYOR (p<0,01)
LINFOS T8 TOTAL.	NO DES	MAYOR (p<0,005)	MAYOR (p<0,005)
INDICE T4/T8	NO DES	MENOR (p<0,0005)	MENOR (p<0,001)
CELULAS NK %	NO DES	NO DES	MAYOR (p<0,0005)
CELULAS NK TOTAL.	NO DES	NO DES	MAYOR (p<0,0005)

TABLA XVIII.- Resultados obtenidos entre los grupos con/sin CAT entre si y contra control.

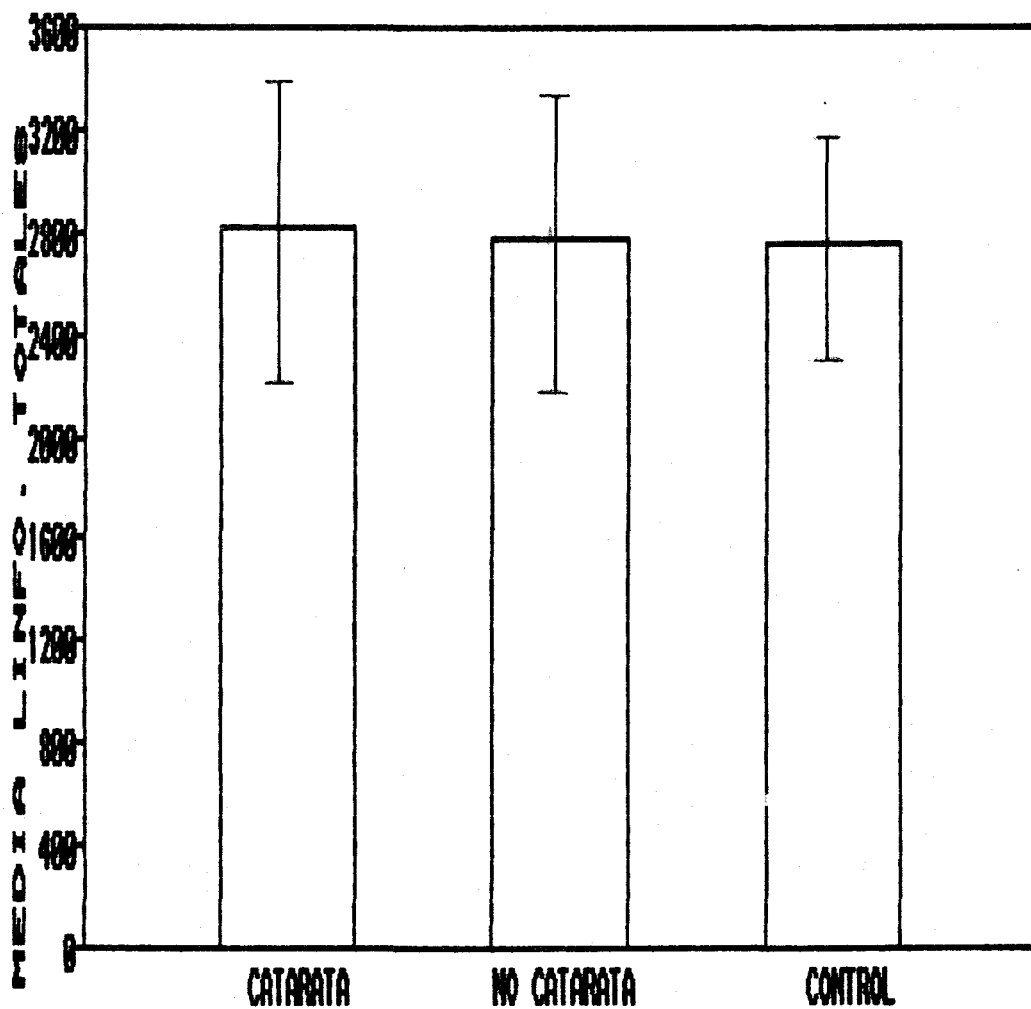


DIAGRAMA 27: Valores medios y desviación estandar de los linfocitos totales en los grupos con/sin cataratas y control.

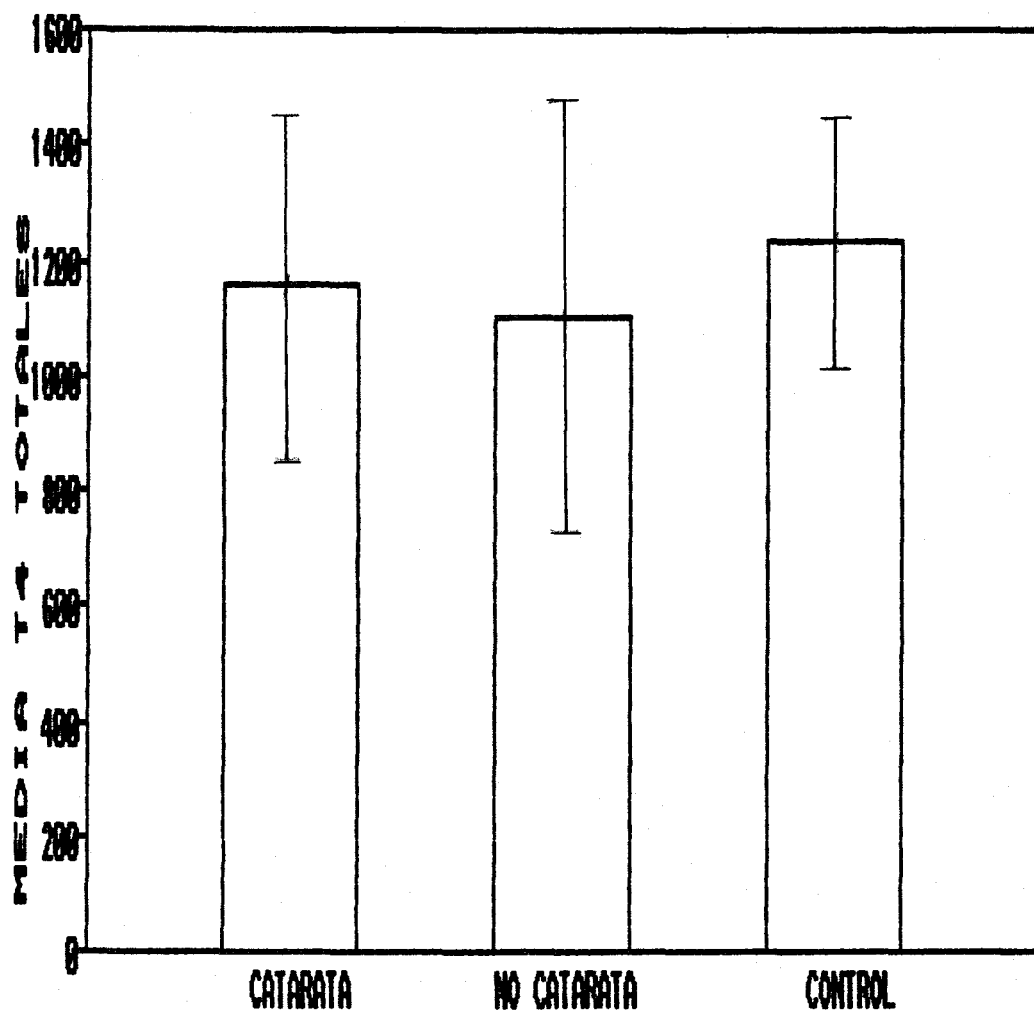


DIAGRAMA 28: Valores medios y desviación estandar de los linfocitos T4 totales en los grupos con/sin cataratas y control.

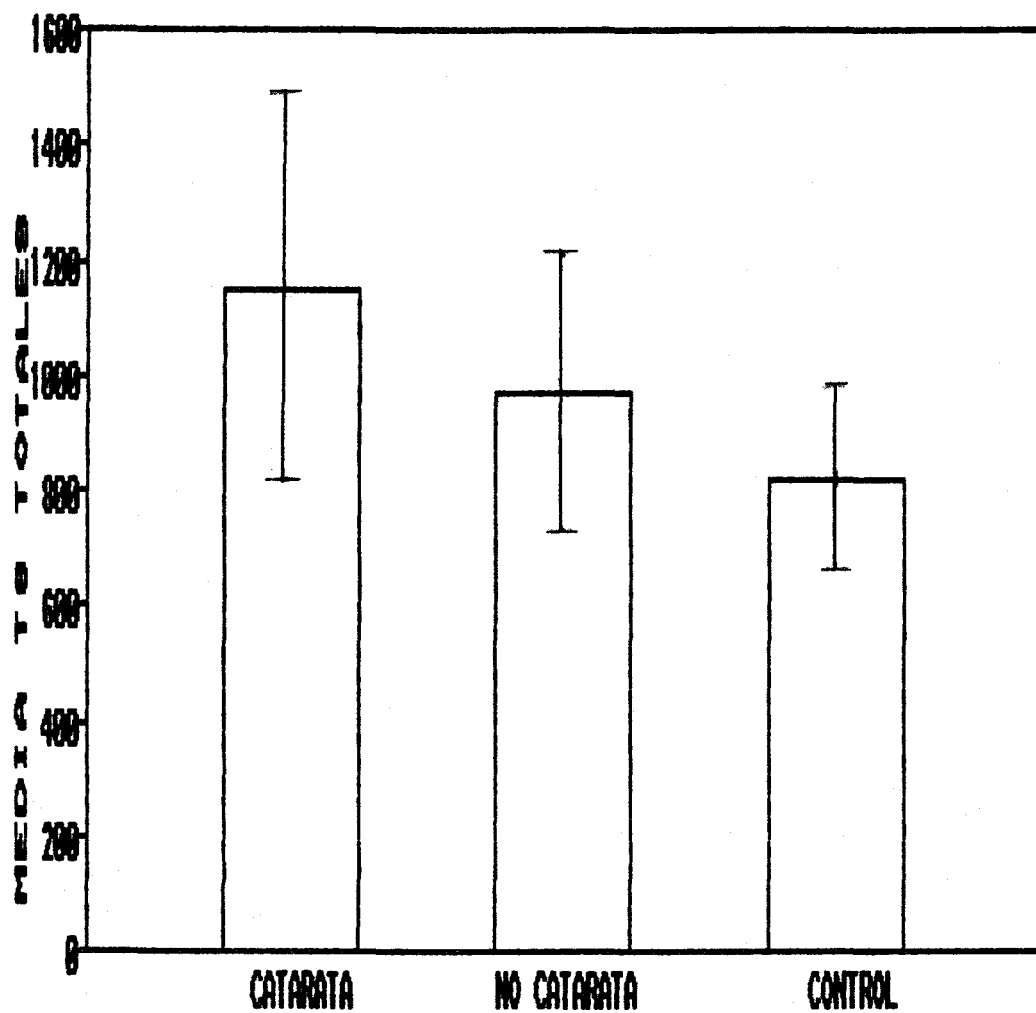


DIAGRAMA 29: Valores medios y desviación estándar de los linfocitos T8 totales en los grupos con/sin cataratas y control.

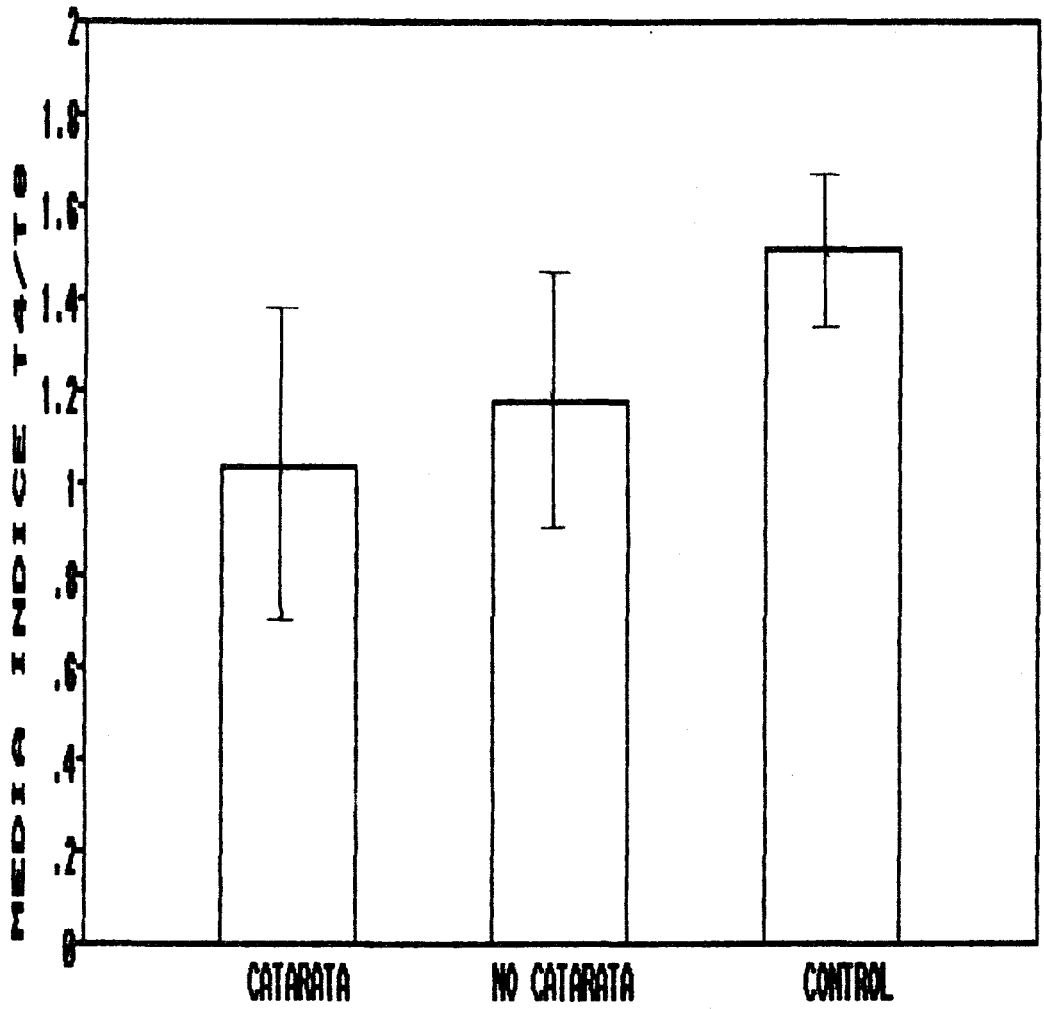


DIAGRAMA 30: Valores medios y desviación estándar de los índices T4/T8 en los grupos con/sin cataratas y control.

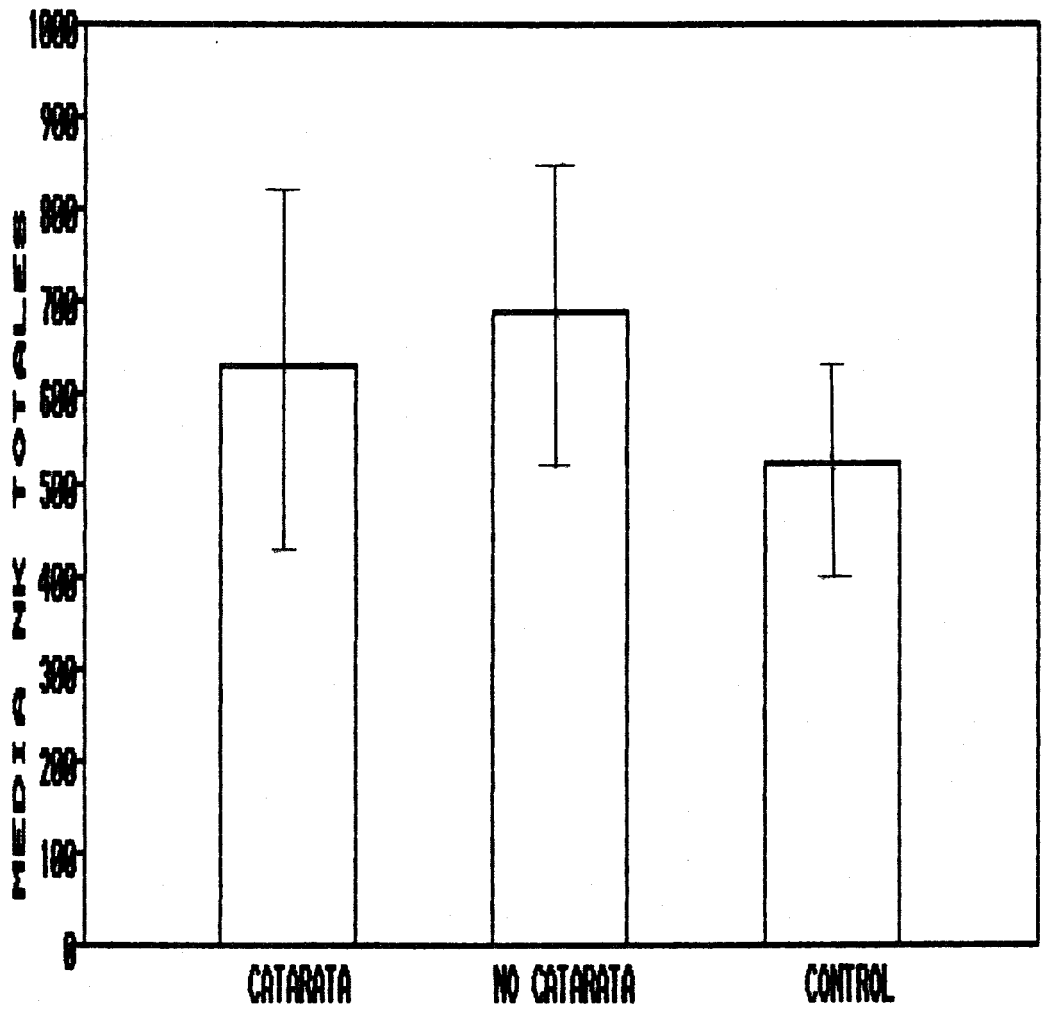
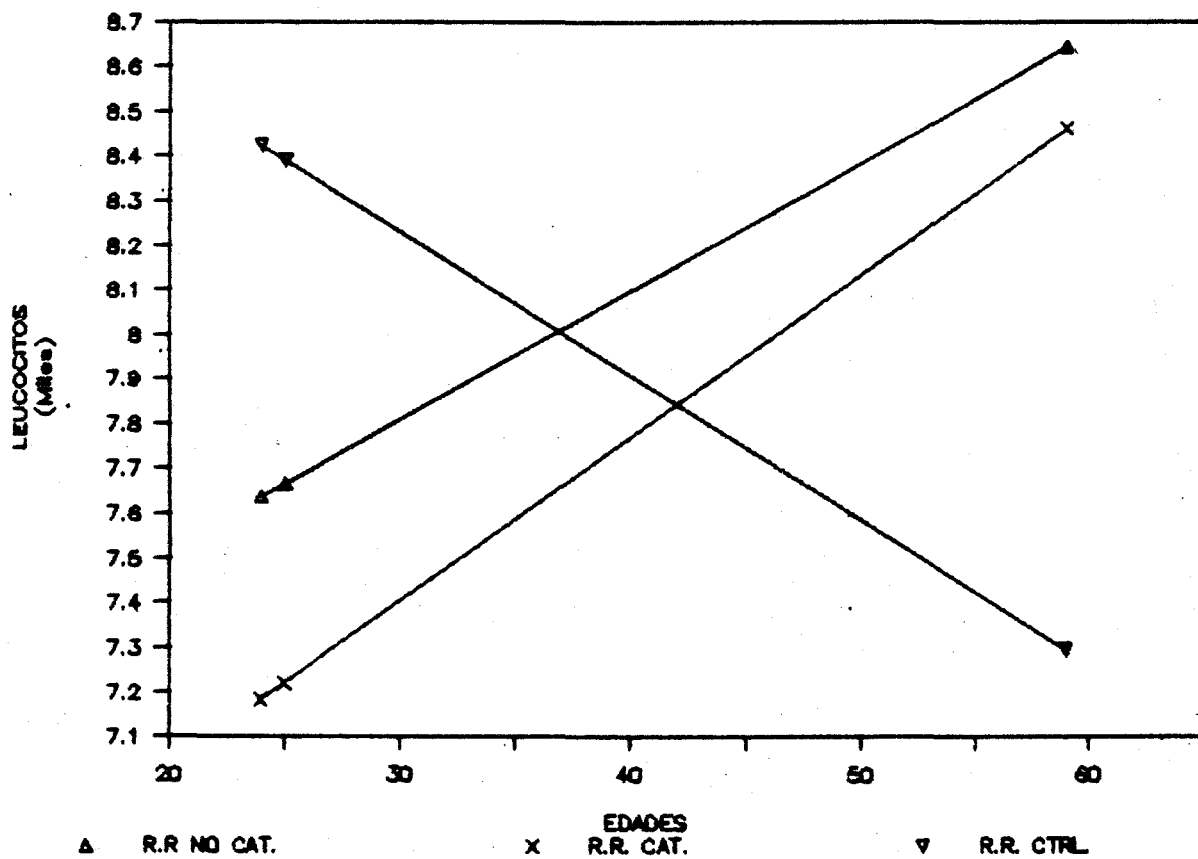


DIAGRAMA 31: Valores medios y desviación estándar de las células NK totales en los grupos con/sin cataratas y control.

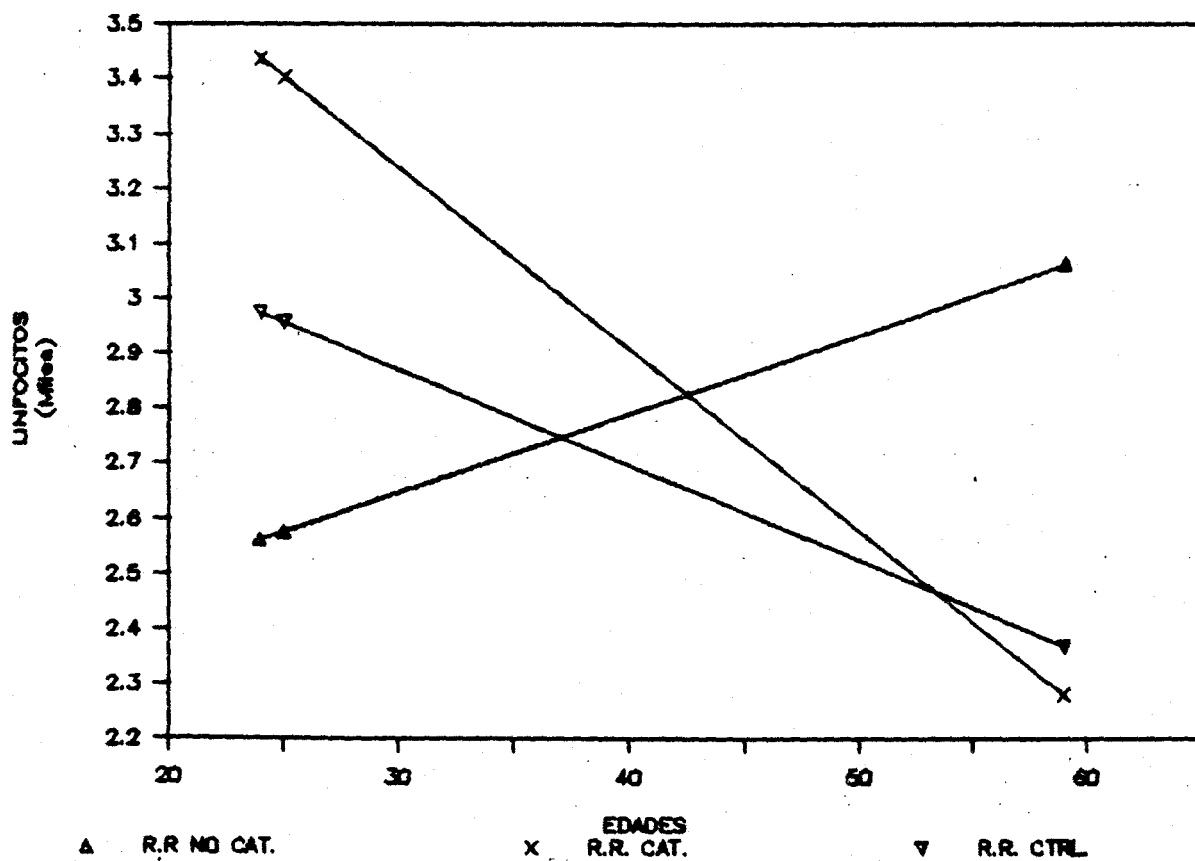


GRAFICA 29.- Rectas de regresión de los leucocitos totales correspondientes a los grupos con/sin cataratas y control. (No hay significación).

NO CAT. $Y = 6947,756 + 28,74232(X)$ $R = 0,198230$

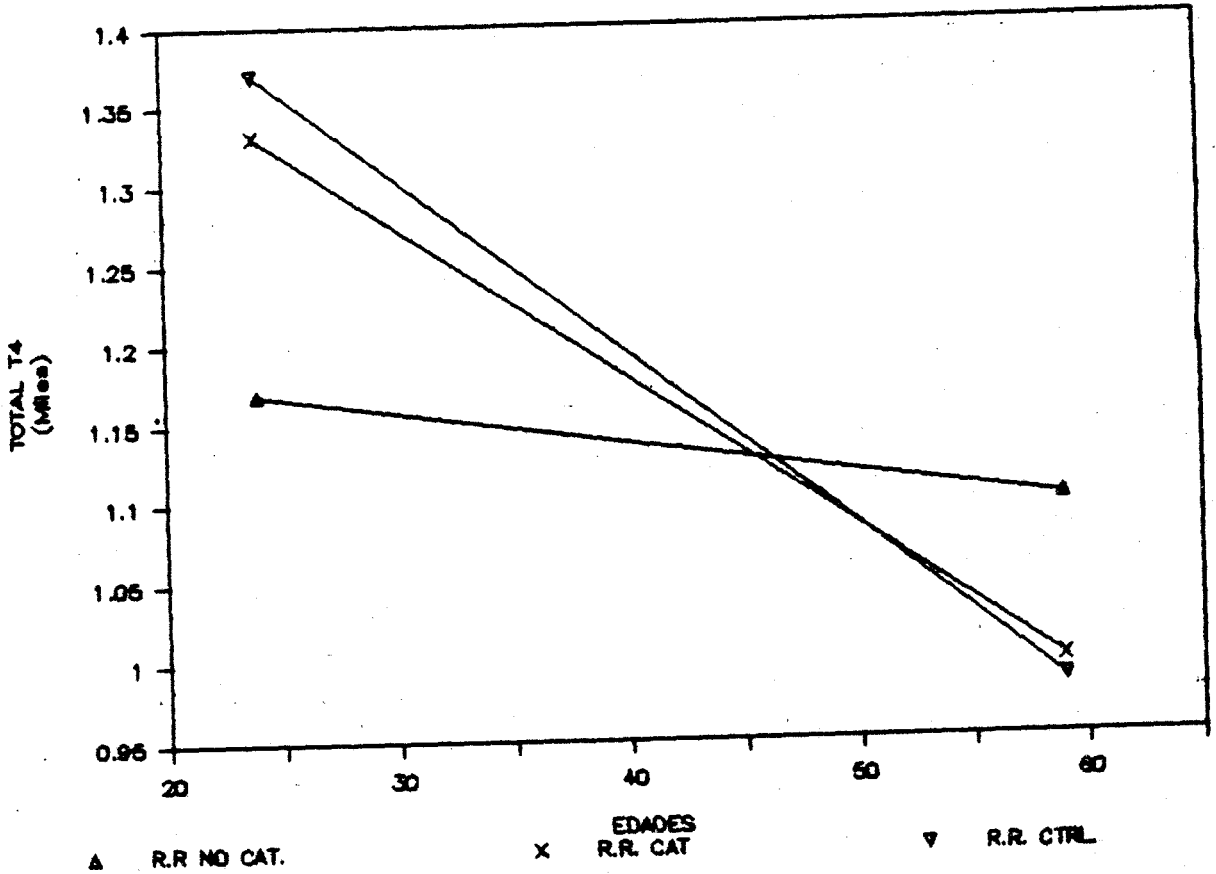
CAT. $Y = 6309,592 + 36,49393(X)$ $R = 0,703605$

CTRL. $Y = 9196,725 - 32,2281(X)$ $R = 0,242260$



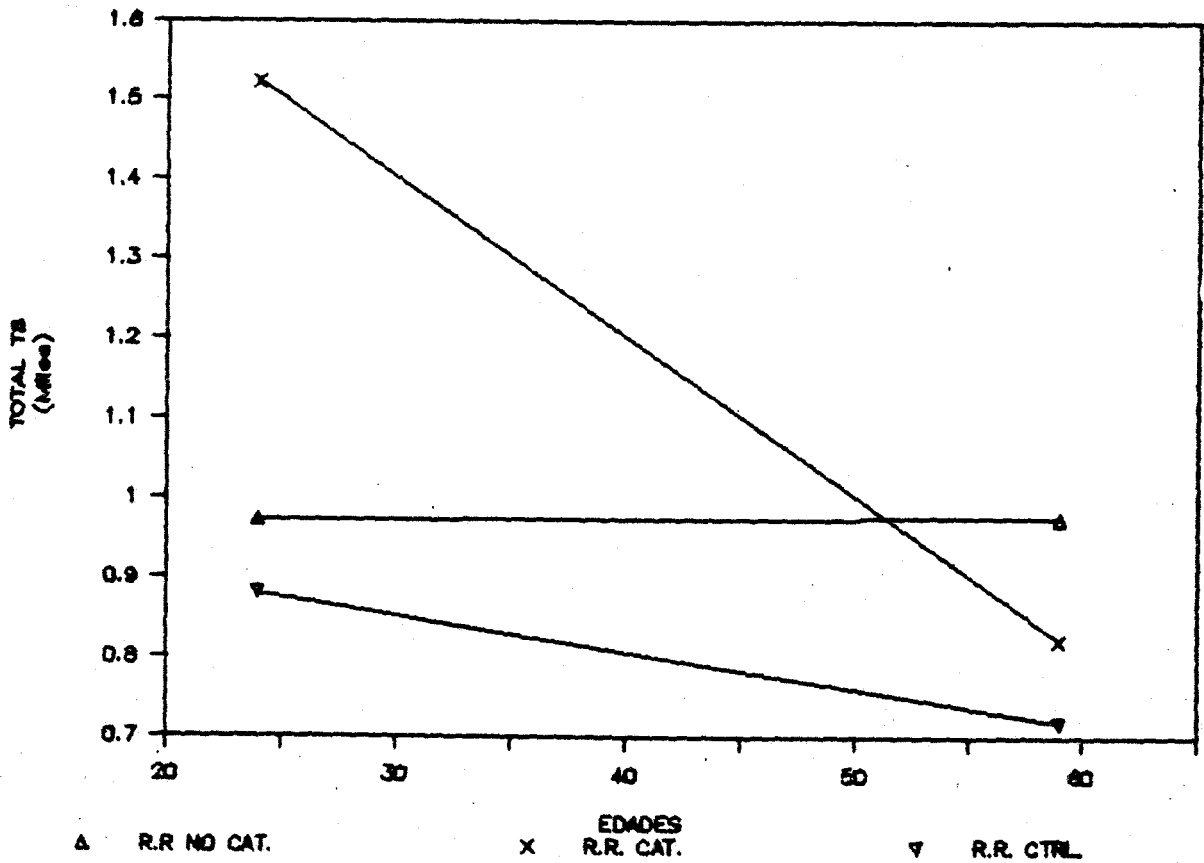
GRAFICA 30.- Rectas de regresión de los linfocitos totales correspondientes a los grupos con/sin cataratas y control. (No hay significación)

NO CAT	$Y = 2216.752 + 14.35931(X)$	$R = 0.245215$
CAT	$Y = 4227.576 - 32.9900(X)$	$R = 0.973703$
CTRL	$Y = 3389.159 - 17.2981(X)$	$R = 0.488303$



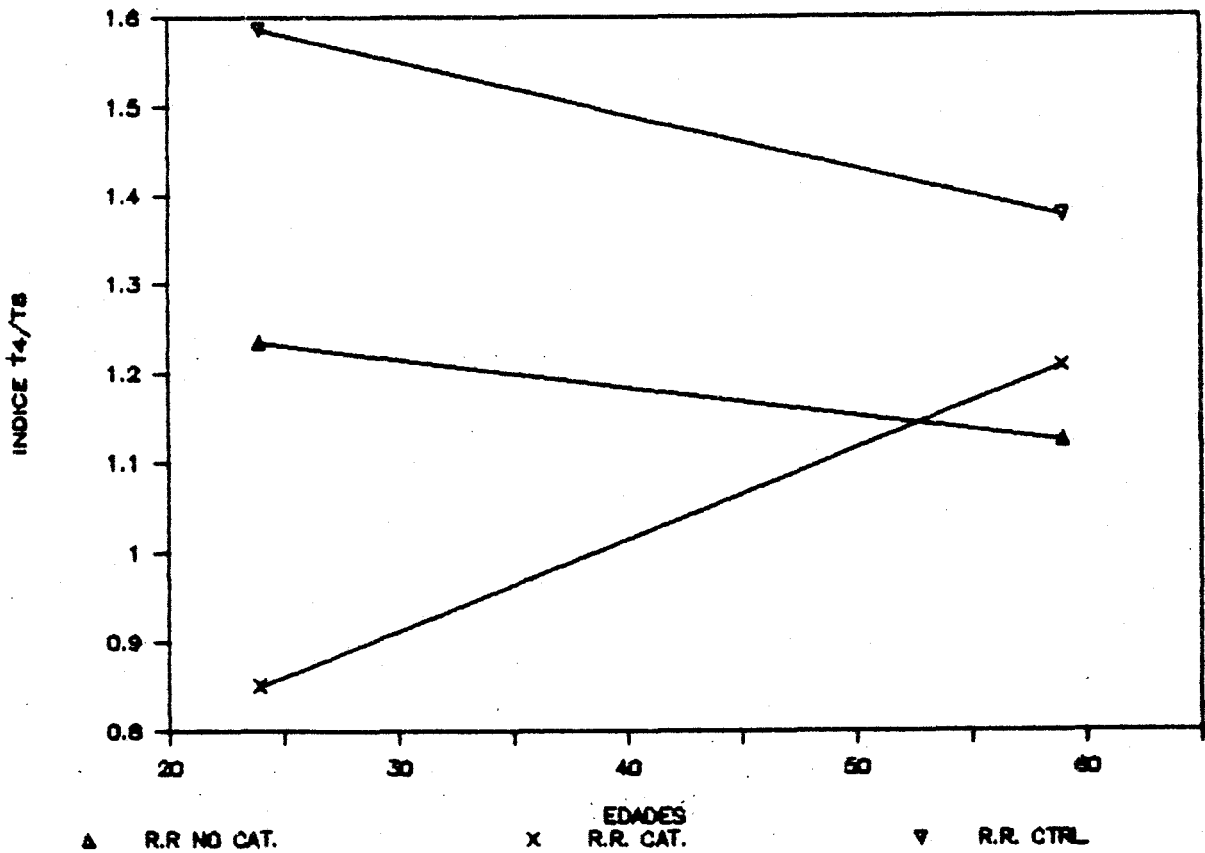
GRAFICA 31.- Rectas de regresión de los linfocitos T4 totales correspondientes a los grupos con/sin cataratas y control. (No hay significación).

NO CAT	$Y = 1216.809 - 1.98671(X)$	$R = 0.062658$
CAT	$Y = 1559 - 9.5(X)$	$R = 0.542193$
CTRL	$Y = 1633 - 10.9802(X)$	$R = 0.605441$



GRAFICA 32.- Rectas de regresión de los linfocitos T8 totales correspondientes a los grupos con/sin cataratas y control. (CAT-CTRL $p < 0.005$, No CAT-CTRL $p < 0.005$). (T de Student).

NO CAT	$Y = 971.7908 + 0.61640(X)$	$R = 0.002656$
CAT	$Y = 2002.662 - 20.0077(X)$	$R = 0.999528$
CTRL	$Y = 991.2995 - 4.61629(X)$	$R = 0.336875$

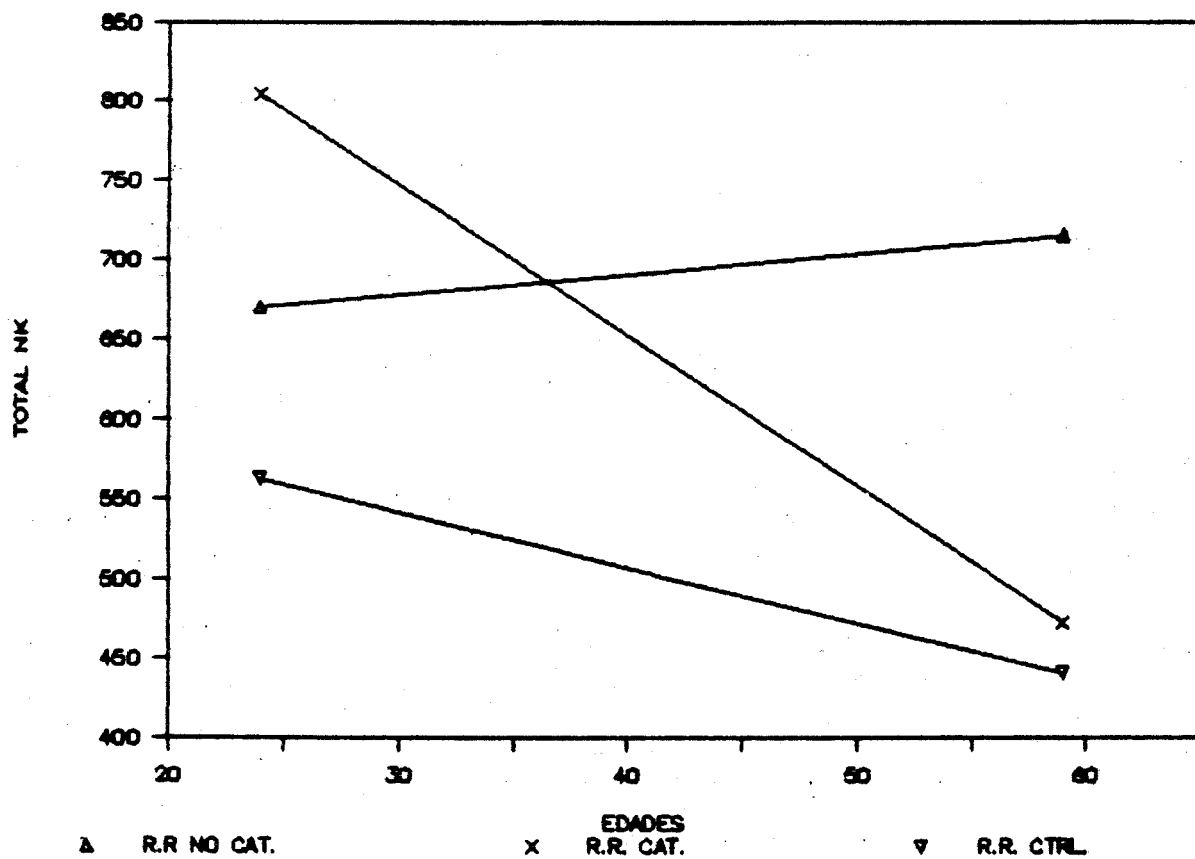


GRAFICA 33.- Rectas de regresión de los índices T4/T8 correspondientes a los grupos con/sin cataratas y control. (CAT-CTRL $p < 0.0005$, No CAT-CTRL $p < 0.0005$ (T de Student).

NO CAT $Y = 1.310545 - 0.00315(X)$ $R = 0.123470$

CAT $Y = 0.606859 + 0.010190(X)$ $R = 0.518817$

CTRL $Y = 1.729838 - 0.00599(X)$ $R = 0.443442$



GRAFICA 34.- Rectas de regresión de las células NK totales correspondientes a los grupos con/sin cataratas y control. (No CAT-CTRL $p < 0.0005$) (T Student)

NO CAT $Y = 639.2479 + 1.288549(X)$ $R = 0.081833$

CAT $Y = 1031.490 - 9.47243(X)$ $R = 0.823476$

CTRL $Y = 646.1225 - 3.47727(X)$ $R = 0.375824$

DISCUSION.

Nuestro estudio ha partido de la idea de establecer las posibles relaciones que pudieran existir entre las alteraciones de la inmunidad celular en un gran número de pacientes afectados de Espondilitis Anquilosante y la existencia o no de patología ocular.

Desde un punto de vista global hemos analizado en primer lugar las posibles variaciones que pudieran presentar los diferentes elementos del sistema inmune, pero en relación a aspectos como la edad, el sexo la positividad o no del HLA-B27, la evolución y el grado de afectación radiológica. Ya que lo primero que deseamos establecer es el comportamiento dentro de la enfermedad y desde un punto de vista global frente a los resultados del perfil inmunológico, pues pudiera ocurrir que atribuyéramos una relación entre una determinada patología ocular y una determinada alteración del sistema inmune y no ser así, sino que ambas fueran el resultado de una misma causa, como pudiera ser la evolución de la enfermedad. Para ello vamos a ir analizando cada uno de estos parámetros.

En relación al sexo y tras el correspondiente análisis estadístico

no encontramos correlación entre el sexo y las alteraciones del sistema inmune dentro del grupo de pacientes afectados de EA ni dentro del grupo control. Pero cuando comparamos ambos grupos por sexos, observamos que hay una mayor significación estadística para el subgrupo hombre que para el subgrupo de mujeres entre ambos grupos, así estas se hacen significativas para los OKT-8+ porcentuales ($p < 0,0005$) y para los OKT-8+ totales ($p < 0,0025$) entre los subgrupos hombres, no existiendo para los mismos parametros entre los subgrupos de mujeres. Al no existir significación para los linfocitos OKT-4+ observamos que aparece un descenso del cociente T4/T8 en el grupo de pacientes, siendo de mayor importancia en el subgrupo de hombres ($p < 0,0005$) que en el de mujeres ($p < 0,01$). Por otra parte las células NK son más frecuentes en los subgrupos hombre-mujer de pacientes que de control pero con distinta significación estadística, ya que para los hombres es de $p < 0,0005$ mientras que para las mujeres es de $p < 0,001$.

Parece pues lógico pensar que el sexo no es solo un factor determinante de la incidencia de la enfermedad -más frecuente entre los hombres-, en lo que coincidimos con otros autores como Blecourt y cols (18), Carter y cols (20), Gomor y cols. (21) y Thores y cols. (22), sino que además como las alteraciones del sistema inmune son más significativas entre los hombres que entre las mujeres al compararselos con sujetos sanos, pudiera sugerirse que el sexo tuviera algún papel en la afectación y grado de agresión de la enfermedad, aunque al ser la muestra poblacional femenina tan pequeña esta sugerencia debe quedar en espera de algún próximo estudio donde la muestra de población femenina sea de mayor tamaño.

En relación a la edad, en nuestro grupo control, hemos intentado

establecer la posible relación entre dicha edad y los datos de la inmunidad celular mediante las correspondientes rectas de regresión (Gráficas 1 a 5). Hemos encontrado significación en la correlación de este parametro y los linfocitos totales ($p < 0,05$) (Gráfica 1) que disminuyen con la edad, lo cual es coincidente con la inmunodepresión senil conocida de antes. De la misma forma también se encuentra una disminución de los linfocitos OKT-4+ ($p < 0,001$) (Gráfica 2), lo que puede ser la causa de que también encontremos correlación con los valores del cociente T4/T8 ($p < 0,05$) (Gráfica 3) lo que apoya a su vez la inmunodepresión que se puede encontrar con el paso del tiempo.

Cuando este mismo análisis se realiza en los pacientes afectados de EA no se encuentra correlación entre ambos datos para ninguno de los elementos del sistema inmune estudiado por nosotros, ello sugiere que la alteración de estos están en función de la enfermedad y no en función de la edad, aunque cabe pensar que la edad es desde un punto de vista natural un factor de agravación, puesto que hay un fisiológico deterioro de los linfocitos a lo largo del tiempo en relación a los parametros estudiados por nosotros. (Gráficas 6 a 10).

En el estudio de las posibles alteraciones oculares y según el protocolo de estudio a que han sido sometidos hemos encontrado algún tipo de patología ocular en 31 de los 40 pacientes estudiados, lo cual supera las 3/4 partes de los pacientes afectados de espondilitis anquilosante.

La patología más frecuentemente encontrada por nosotros no ha sido la uveítis aguda anterior como clásicamente viene referenciada en la bibliografía al respecto (165)(180)(181), sino que resultó ser la

queratoconjuntivitis seca que se presentó en un 37,5% frente al 15% de la uveítis aguda anterior, no obstante esta incidencia de la UAA en nuestra casuística está en consonancia con la de estos autores. Pensamos que esta mayor incidencia de la QCS puede deberse a varios factores: en primer lugar, la QCS es una afección crónica que en algunos casos hay que investigar de un modo específico para poder llegar a su diagnóstico, no resultando tan evidente ni tan llamativo en muchos casos como la inflamación uveal. Por otra parte, la UAA cursa por brotes, con algunos de tal levedad que pueden pasar desapercibidos, resultando difícil su diagnóstico, o bien que en el tiempo de evolución, en el que ha sido seguido el paciente desde el punto de vista oftalmológico, no ha existido ningún brote de uveítis, no pudiéndose por ello descartar que en el futuro pueda sufrir una iritis y pasar a engrosar el subgrupo de los afectados por esta inflamación intraocular; mientras que la QCS al ser una afección crónica que si es investigada puede ser diagnosticada, no se encuentra sometida por tanto a la variabilidad que puede presentar la iritis y de ese modo ser más fácil su diagnóstico y pasar a engrosar el subgrupo de los afectados de QCS. Si bien tampoco aquí cabe establecer una frontera definitiva, ya que es posible que a lo largo del tiempo alguno de los no afectados presenten una QCS.

La queratoconjuntivitis alérgica y la catarata también fueron encontradas en varios pacientes afectados de Espondilitis Anquilosante y serán discutidas posteriormente.

La QUERATOCONJUNTIVITIS SECA se presenta en 15 de los 40 pacientes con carácter bilateral, en 4 de ellos encontramos xerostomía, por lo que estos serían Sjögren secundario completo y los 11 restantes serían Sjögren secundario incompleto.

No hemos encontrado que la edad resulte ser significativamente distinta al comparar los subgrupos con/sin QCS, no siendo por tanto debido a un problema de envejecimiento de la población afecta de la espondilitis anquilosante.

Tampoco el sexo parece ser un factor determinante, a pesar de que la QCS resulta ser siempre más frecuente en mujeres que en hombres en terminos generales, por lo que cabe pensar que es una afección directamente relacionada con la propia EA y no un hecho coincidente con los sesgos que pudieran incluir la edad o el sexo.

El estudio de los datos obtenidos para el test de Schirmer I muestra una secreción lagrimal significativamente disminuida en los pacientes afectados de QCS ($p < 0,0005$) frente al subgrupo de pacientes que no padecen esta afección.

Hemos intentado establecer las posibles relaciones entre la existencia o no de QCS en dichos pacientes. Unicamente hemos observado una discreta significación ($p < 0,05$) para los leucocitos y las células NK totales, encontrándose en ambos casos disminuida en los pacientes con QCS, ello nos sugiere que la existencia o no de una QCS no parece estar relacionada con las alteraciones inmunitarias encontradas.

Al comparar cada uno de los subgrupos con/sin QCS con los datos obtenidos para el grupo control y para los distintos elementos del sistema inmune estudiado por nosotros vemos que existen diferencias significativas para ambos subgrupos, si bien los niveles de confianza encontrados nos pueden hacer pensar que el subgrupo sin QCS tiene un mayor grado de alteración de los elementos analizados (Tabla XV, pag. 200), no habiéndose

encontrado bibliografía al respecto.

La UVEITIS AGUDA ANTERIOR se presentó en un 15% y su forma clínica predominante fué la UAA no granulomatosa, siendo recidivante en el 40% de los casos, lo que vá en consonancia a lo referido por otros autores como Perkin (180), Blumberg y Ragen (181), Wright y col. (165) y Horvarth y Fajnor (186).

Todos nuestros pacientes con UAA eran B27(+), lo que coincide con la bibliografía al respecto (187,188,189) y de los 5 pacientes diagnosticados de EA con B27(-) ninguno ha presentado un episodio de iritis clinicamente objetivable por nosotros, ni antecedentes de dicha afección. No obstante, no existen diferencias estadísticamente significativas an cuanto a las proporciones de B27 y la existencia o no de iritis, aunque los datos sugieren que los pacientes B27(-) pueda ser un subgrupo con menor riesgo para la presentación de la uveitis aguda anterior.

Desde el punto de vista de la edad y el sexo todos los afectados eran varones, lo cual es coincidente con la bibliografía al respecto (165) y, aunque no se han podido establecer diferencias estadísticamente significativas en relación al sexo, cabe pensar que los hombres diagnosticados de EA puedan tener un mayor riesgo de sufrir iritis que las mujeres diagnosticadas de esta misma afección; por otro lado, la edad sí muestra diferencias estadísticamente significativas ($p < 0.05$) al ser mayor para el subgrupo con uveitis frente al que no la padece. Aunque el nivel de significación es bajo, resulta lógico pensar que la edad, como factor natural que altera el sistema inmune, como se ha establecido incluso para el grupo control, puede a su vez favorecer la aparición de esta afección inflamatoria del ojo, en el curso evolutivo de

esta enfermedad, lo cual a su vez nos lleva a la idea -como ya se expresó al principio- de que la edad media y el tiempo de seguimiento, a que nosotros sometemos a estos pacientes, son dos de los factores que más pueden condicionar la incidencia de iritis en el conjunto de la estimación de la afectación oftalmológica, lo que concuerda con Wright y cols.(165), que refieren que más del 50% de los pacientes que presentan EA de más de 15 años de evolución también tenían UAA.

En relación a los distintos elementos inmunes estudiados por nosotros y en su comparación entre los subgrupos con/sin UAA solo hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas para las células OKT-4(+) porcentuales ($p < 0.05$), resultando los OKT-4(+) más bajos en los pacientes con UAA y cuya significación se hace más evidente ($p < 0.0005$) frente al control, lo que difiere de los resultados obtenidos en uveítis de distintas etiologías por otros autores como Nusseblatt y cols.(239) y Heredia y cols.(240) que no encuentran significación para la subpoblación OKT-4(+) frente al grupo control.

Respecto a los linfocitos OKT-8(+) no encontramos diferencias entre ambos subgrupos de pacientes, apareciendo estas al compararlos con el control, ya que son más numerosos en ambos subgrupos de pacientes, lo que en el caso del subgrupo con UAA está en consonancia con el trabajo de Nusseblatt y cols. y en contraposición con los de Heredia y cols. que refieren valores menores frente a control.

Por lo tanto en nuestro subgrupo de pacientes aparece un cociente T4/T8 disminuido frente al control.

No existe entre ambos subgrupos de pacientes significación para

las células NK, pero sí frente al control, siendo las diferencias encontradas en ambos casos de igual significación ($p < 0.0005$). No hemos encontrado ningún trabajo al respecto.

Todo ello sugiere que la única evidencia escasa, aunque significativa, encontrada para los pacientes afectados de iritis, sería un discreto déficit de los linfocitos T colaboradores.

La QUERATOCONJUNTIVITIS ALÉRGICA ha sido encontrada en 3 pacientes, pueden clasificarse dentro de las conjuntivitis atópicas crónicas, todos ellos eran varones B27(+), su edad media de 25'6 años frente a los 41'29 años del subgrupo sin QCA de significación estadística ($p < 0.05$) y no se establecen diferencias estadísticamente significativas para el sexo, el B27 y el grado evolutivo de la enfermedad.

Desde el punto de vista de los diferentes elementos del sistema inmune estudiado por nosotros y al comparar los subgrupos con y sin QCA únicamente se encuentra diferencia significativa para el porcentaje de los linfocitos, resultando más elevados en los que tienen QCA; dada la clara relación del carácter de presentación en edades tempranas de dicha QCA y la relación establecida incluso en el grupo control entre edad y linfocitos porcentuales, pensamos que la significación encontrada es fundamentalmente atribuible al sesgo que la edad imprime a dicho subgrupo y no a una característica distintiva de este subgrupo afecto de QCA.

Cuando comparamos cada uno de los subgrupos con el grupo control, analizando los diferentes elementos del sistema inmune estudiado por nosotros, encontramos significaciones estadísticas similares, lo cual

apoya la idea de que las alteraciones encontradas son debidas a la espondilitis anquilosante y que la QCA no supone un rasgo distintivo e incluso cabe pensar que no existe ningún tipo de relación entre dicha EA y la presentación de una QCA.

La CATARATA fué diagnosticada en 4 pacientes, si bien en uno de los casos esta era de origen traumático y, por tanto, difícilmente atribuible a su padecimiento sistémico. De los 3 casos restantes, uno presentaba afectación bilateral y en los otros dos, solo un ojo presentaba esta afección.

La edad media de los pacientes afectos de cataratas fué de 43 años, frente a los 39 del subgrupo que no tenían dicha patología cristalina, ello nos indica que habria de descartar la etiología senil en estos pacientes y pensar que existe algún tipo de relación entre la aparición de la catarata y la enfermedad sistémica.

Desde el punto de vista de las alteraciones de los elementos del sistema inmune analizados al comparar los subgrupos con/sin catarata unicamente encontramos significación estadística para los linfocitos T8 porcentuales ($p < 0.05$) aunque con escasa significación, estando más elevados en los pacientes con cataratas.

Ello unido a que el tiempo de evolución de los pacientes con cataratas es significativamente mayor que en los que no presentaban dicha afección con $p < 0.0025$, nos hace pensar que, si bien no se ha podido establecer diferencias en relación a la edad para los pacientes con y sin cataratas y siendo esta un elemento que puede aparecer en el transcurso evolutivo de la enfermedad y por lo cual va a tener un

mayor predominio en las edades más altas y ello es lo que puede justificar a la vez, las alteraciones a nivel de los linfocitos T supresores.

No existe suficiente evidencia que nos permita apoyar la idea de una relación directa de las alteraciones inmunológicas y la presencia de esta alteración cristaliniana, resultando el tiempo de evolución de la enfermedad el único elemento claramente implicado y ello resulta lógico si pensamos que muchos de estos pacientes han recibido tratamiento con corticoides, cuya acción cataratogénica está suficientemente demostrada. Por otro lado, aunque ninguno de estos 3 pacientes había sufrido episodios de iritis clinicamente objetivables por nosotros, podría haber existido cierto grado de afectación uveal que de una forma subclínica, pero crónica, modificase el metabolismo retiniano hasta dar lugar a una catarata, aunque esto no sea más que una hipótesis para intentar explicar este fenómeno.

Desde una visión global, las alteraciones del sistema inmune, estudiadas por nosotros, parecen estar relacionadas con la patología ocular del siguiente modo. Los OKT-4(+) se encuentran disminuidos en las uveitis agudas anteriores, los OKT-8 aumentados en las cataratas y las NK aumentados en los que no presentan QCS. Por otro lado, la patología parece tener una menor representación en aquellos pacientes que a pesar de haber sido diagnosticados de EA, no presentan el HLA-B27(+) y/o son del sexo femenino, resultando estos pues, un grupo de menor riesgo no solo desde el punto de vista global, sino desde el punto de vista de su afección ocular.

CONCLUSIONES.

- 1ª.- La Espondilitis Anquilosante es una enfermedad que aparece más frecuentemente en hombres que en mujeres (9:1), con una media de edad, en cuanto a presentación diagnóstica, de 27 años y de curso evolutivo.
- 2ª.- En nuestra experiencia el perfil genético e inmunológico de la Espondilitis Anquilosante resultó ser HLA-B27 positivo en el 87% de los casos, tener un mayor número de células NK, así mismo de linfocitos T supresores y por tanto disminución del índice T4/T8, los varones muestran valores significativamente más patológicos que las mujeres.
- 3ª.- Las 3/4 partes de los pacientes presentaban algún tipo de patología ocular, que por orden de frecuencia son queratoconjuntivitis seca, uveitis aguda anterior, catarata y queratoconjuntivitis alérgica.
- 4ª.- Desde un punto de vista global la afectación es independiente de la edad, del grado evolutivo radiológico de la Espondilitis Anquilosante y de la existencia o no del HLA-B27.
- 5ª.- La Queratoconjuntivitis Seca parece ser la manifestación de un síndrome de Sjögren secundario asociado a la Espondilitis Anquilosante, la cual no parece mostrar rasgos distintos en los elementos del sistema inmune estudiados cuando se compara al conjunto de los enfermos afectados de Espondilitis Anquilosante.
- 6ª.- La Uveitis Aguda Anterior se presentó en un 15% de los pacientes, su forma clínica predominante fue la uveitis aguda anterior no granulomatosa. No habiéndose demostrado, desde el punto de vista estadístico

co, diferencia por la presencia o no del HLA-B27 y/o el sexo, aunque los datos sugieren un menor riesgo en las mujeres y/o en aquellos pacientes B27 negativos.

7ª.- La Uveitis Aguda Anterior, en nuestra experiencia, parece estar relacionada con la edad, aumentando su incidencia al aumentar esta.

8ª.- Desde el punto de vista inmune la iritis muestra un patrón de disminución de los linfocitos T colaboradores tanto frente al grupo sin iritis ($p < 0,05$) como frente al grupo control ($p < 0,0005$), lo que sugiere que la UAA pueda ser un indicador del descenso de linfocitos T4 en pacientes con EA.

9ª.- En nuestra experiencia la Catarata se presentó en algo menos del 10% de los pacientes. No se han podido establecer relaciones con el HLA-B27, con la edad, con el sexo ni con las alteraciones de los elementos del sistema inmune analizados por nosotros, encontrándose únicamente una correlación significativa con la evolución de la enfermedad, no obstante estos datos nos sugieren que el riesgo es menor en pacientes B27 negativos y mujeres de edad joven.

10ª.- La Queratoconjuntivitis Alérgica se presentó en algo menos del 10% de los casos, afectando a los pacientes más jóvenes. Pensamos que no existe relación entre la Espondilitis Anquilosante y la queratoconjuntivitis alérgica.

RESUMEN

La Espondilitis Anquilosante es una epondiloartropatía seronegativa en la que está comprobada la existencia de manifestaciones oculares y se han descrito diversas alteraciones de la inmunidad celular, sobre ello y el uso de los anticuerpos monoclonales realizamos una somera exposición en nuestra introducción.

Nuestros principales motivos a la hora de realizar esta Tesis Doctoral ha sido estudiar la patología ocular en la Espondilitis Anquilosante, objetivar que existen alteraciones inmunológicas y correlacionar esta patología ocular con las alteraciones del sistema inmune.

Para ello hemos estudiado 40 pacientes, diagnosticados de Espondilitis Anquilosante por la Sección de Reumatología del Servicio de Medicina Interna del HUS, en la Sección de Córnea e Inmunopatología ocular del Servicio de Oftalmología del HUS. Realizandoseles a 30 de ellos y a 28 controles sanos un estudio de linfocitos T4, T8 y células NK.

Ello se hace, tras la extracción de 15 cc. de sangre periférica, mediante la separación de los linfocitos en un gradiente de Ficol por centrifugación, ajustandolos a la concentración adecuada, para reconocer los con anticuerpos monoclonales tipo OKT-4, OKT-8 y VEP-13. Las células se marcan con antisuero fluoresceinado y se verifica su inmediata lectura en el microscopio de fluorescencia, contandose 200 células (fluorescentes y no fluorescentes) hallandose así los porcentajes de las células T4, T8 y NK. Los valores absolutos se hallaron a partir de aplicar estos porcentajes al recuento de linfocitos en sangre periférica de cada paciente y control.

De todo estos estudios hacemos una valoración mediante los correspondientes análisis estadísticos, lo que exponemos numérica y graficamente en nuestro resultados que, conjuntamente con su discusión, conforman la base de nuestras conclusiones.

Así vemos como la Espondilitis Anquilosante es más frecuente en hombres que en mujeres (9:1), con una presentación diagnóstica sobre los 27 años y con un curso evolutivo.

Que el 87% de los pacientes son HLA-B27 positivos y que en ellos se encuentra un aumento del número de linfocitos T8 y de células NK y una disminución del índice T4/T8 por aumento del denominador, así como que estas significaciones son más importantes entre los hombres que entre las mujeres.

En las 3/4 partes de los pacientes se encontró patología ocular, y esta por orden de frecuencia viene dada por la Queratoconjuntivitis Seca, la Uveitis Aguda Anterior, la Catarata y la Queratoconjuntivitis

alérgica.

La Queratoconjuntivitis Seca no parece mostrar rasgos distintos de los elementos del sistema inmune, salvo un ligero descenso de las células NK, cuando se compara al conjunto de los enfermos con Espondilitis Anquilosante.

La Uveitis Aguda Anterior parece menos probable en el sexo femenino y en pacientes HLA-B27 negativos, aumentando su incidencia con la edad. Su perfil inmune presenta una disminución de linfocitos T4 frente al grupo de espondilíticos y frente al grupo control.

La Catarata parece correlacionarse con la evolución y tener un riesgo menor en mujeres jóvenes y en pacientes HLA-B27 negativos, no encontrándose significación para el perfil inmune.

Por último, la Queratoconjuntivitis Alérgica afecta a los pacientes más jóvenes y no parece estar relacionada con la Espondilitis Anquilosante.

BIBLIOGRAFIA.

- 1.- METTLER C.C.-- History of Medicine. Philadelphia: Blakiston, 1.947.
- 2.- CALABRO J., MALTZ B.-- Ankylosing spondylitis. New.Engl.J.Med. 1.970, 282:606-611.
- 3.- McCARTY D.-- Espondilitis Anquilosante en Artritis y enfermedades conexas. Barcelona. Ed. Médica Panamericana 1.983, 644-667.
- 4.- USOBIAGA J.L. de.-- Introducción al symposium sobre Espondilitis Anqui
lopoyética. VIII Congreso Nacional de Reumatología. Santiago de Com
postela. Monografias Médicas Liade 1.970,pp. 99-109.
- 5.- COPEMAN W.S.C.--A short history of the gout and rheumatis diseases.
Berkeley and Los Angeles. University of California Press 1.964,
pp. 174.
- 6.- MOLL J.M.H.-- Espondilitis Anquilosante. Tratado de Reumatología.
Copeman, Barcelona. Salvat S.A. Ed. 1.983, pp. 471-492.
- 7.- FORESTIER J.-- Le diagnostic des rheumatismes vertebraux d'apres
les methodes modernes d'examen. Press. Therm. Climat. 1.931,
72:268-271.
- 8.- CALIN A., PORTA J., FRIES J.-- Clinical history as a screening test
for ankylosing spondylitis. JAMA 1.977, 237:2613-2614.
- 9.- WARREN A., KART M.-- Rheumatic diseases. Diagnosis and Menagement.
Lippincott 1.977.

- 10.- CALIN A..- Spondylarthropaties. Florida(USA), Grune y Stratton 1984.
- 11.- BENNETT P., BURCH T..-New York symposium of population studies in the rheumatic diseases: New diagnostic criteria. Ann. Rheum. Dis. 1.967, 17:453-458.
- 12.- BENNETT P., WOOD P.H.N..- Population studies of the Rheumatic diseases pp. 456. Proceeding of 3rd. International Symposium New York, 1.968. Excerpta Medica Foundation.
- 13.- MOLL J., WRIGTH V..- New York criteria for spondylitis ankylosing: A statistical evaluation. Ann. Rheum. Dis. 1.973, 32:354-363.
- 14.- SIMON L., BLOTMAN F., CLAUSTRE J..- Manual de Reumatologia.Barcelona Toray-Masson 1.976.
- 15.- BREWERTON D.A., CAFREY M., HART D.F., JAMES D.C.O., NICHOLS A., STURROCK R.D..- Ankylosing spondylitis and HLA-B27. Lancet 1.973 1:904-907.
- 16.- SCHLOSSTEIN L., TERASAKI P.I., BLUESTONE R., PEARSON C.N..- High association of an HL-A antigen W27, with ankylosing spondylitis N. Engl. J. Med. 1.973, 288:704-706.
- 17.- WEST H.F..- The aetiology of ankylosing spondylitis. Rheumatism. 1.949, 21:100-104.
- 18.- BLECOURT J.J. de, POLMAN A., BLECOURT MEINDERSMA T. de,.- Hereditary factor in rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis. Ann. Rheum

- Dis. 1.961, 20:215-223.
- 19.- LAWRENCE J.S.- The prevalence of arthritis. Br. J. Clin. Pract. 1.963, 16:699-705.
- 20.- CARTER E.T., MCKENA C.H., BRIAN D.M., KIERLAND L.T.- Epidemiology of ankylosing spondylitis in Rochester, Minnessota 1.935-1.973. Arthritis Rheum. 1.979, 22:365-370.
- 21.- GOMOR B., GYODI E., BAKOS L.- Distribution of HLA-B27 and ankylosing spondylitis in the Hungarian population. J. Rheumatol. 1.977 4(suppl.3):33-35.
- 22.- THOREL J.B., DESHAYES P.- Enquete épidèmiologique de la spondylarthrite ankylosante et de ses consequences socio-profesionelles. Rev. Rhum. Mal. Osteoartic. 1.979, 12:22-28.
- 23.- CALIN A., FRIES J.F.- Strikyng prevalence of ankylosing spondylitis in "healty" W27 positive males and females. A controlled study. New Engl. J. Med. 1.975, 293:835-839.
- 24.- COHEN L.M., MITTAL K.K., SCHMID F.R., ROGERS L.F., COHEN K.K.- Increased risk for spondylitis stigmat in apparently healthy HLA-B27 men. Ann. Interm. Med. 1.976, 84:1-7.
- 25.- TRUOG P., DOLIVO P., STEIGER U.- Etude de l'incidence des sacroiliitis chez les porteures de l'antigène HLA-B27 (Raport préliminaire). Med. Hyg. 1.975, 33:1.889-1.991.

- 26.- THOREL P., CAVELIER B., BONNEAU J.C., SIMONIN J.L., ROPARTZ C., DES
HAYES P..- Etude d'une population temoin non B27, a la recherche de
la spondylarthrite ankylosante. Rev. Rhum. 1.978, 45:275-282.
- 27.- CHRISTIANSEN F.T., HAWKINS B.R., DAWKINS R.L., OWEN E.T., POTTER R..-
The prevalence of ankylosing spondylitis among B27 positive normal
individuals. A reassessment. J. Rheumatol. 1.979, 6:713-718.
- 28.- Editorial: HLA-B27 and the risk of ankylosing spondylitis. Br. Med.
J. 1.978, 2:650-651.
- 29.- MARKS SH., CALIN A..- A case control study of juvenile and adult
onset disease. J. Rheumatol. 1.982, 9:739-747.
- 30.- CALIN A., MARKS SH..- The case against seronegative rheumatoid ar
thritis. Am. J. Med. 1.981, 70:992-994.
- 31.- GOFTON J., BENNETT P., SMYTE H..- Sacroileitis and ankylosing spondy
litis in Nort American Indians. Ann. Rheum. Dis. 1.972, 31:474-481.
- 32.- CALIN A., BENNETT P.H., JUPITER J., TERASAKI P.I..- HLA-B27 and
sacroileitis in Pima Indians. Association in males onley. J. Rheuma
tol. 1.977, 4(suppl 3):44-48.
- 33.- CHALMERS I.M..- Ankylosing spondylitis in Africa Blaks. Arthritis
Rheum. 1.980, 23:1.366-1.370.
- 34.- BAUN J., ZIFF M..- The rarity of ankylosing spondylitis in the black
race. Arthritis Rheum. 1.971, 14:12-18.

- 35.- SONOZAKI H., SEKI H., CHANG S., ØKUYAMA M., JUJI T..- Human lymphocite antigen HLA-b27 in Japanese patients with ankylosing spondylitis. Tissue Antigens 1.975, 5:131-136.
- 36.- KELLGREN J.M..-The epidemiology of rheumatic diseases. Ann. Rheum. Dis. 1.964, 27:109-122.
- 37.- EMERY A.E.H., LAWRENCE J.S..- Genetics of ankylosing spondylitis. J. Med. Genet. 1.967, 4:239-243.
- 38.- KHAN M.A., KUSHNER I., BRAUM W.E..- A subgroup of ankylosing spondylitis associated with HLA-B27 in american blacks. Arthritis Reum. 1.978, 21:528-530.
- 39.- ERCILLA M..- Sistema HLA y enfermedades asociadas. I symposium de la Sociedad Catalana de Reumatología, 1.984.
- 40.- BACH F.H., VAN ROOD J.J..- The major histocompatibility complex. Genetics and biology (First of three parts). New Engl. J. Med. 1.976, 295:806-813.
- 41.- BATLLE J., LAGUNA R., VICENTE V., LOPEZ M^a F..- Histocompatibilidad y enfermedad. Medicine 1.978, 13:783-791.
- 42.- McDEVITT H.O., BODMER W.F..-HLA, immune-response genes, and disease. Lancet 1.974, 1:1.269-1.275.
- 43.- BELVEDERE M., CURTONI E., DAUSSET J., LAMM L.U., MAYR W., VAN ROOD J SVEJGAARD A., PIAZZA A..-On the heterogeneity of linkage estimations

- between LA and four loci of the HLA. System. Tissue Antigens 1.975
5:108-119.
- 44.- BIJNEN A.B., SCHEUDER I., MEHERA P., ALLEN F.H., GILES M.C., LOS W.R
VOLKERS WS., VAN ROOD J.J.- Linkage relationship of the loci
of the major histocompatibility complex in families with a recombi
nant in the HLA region. J. Immunogenet 1.967, 3:171-173.
- 45.- HURLEY C., GILES R.C., CAPRA J.D.- The human MHC: evidence for
multiple HLA D region genes. Immunol. Today 1.983, 4:219-226.
- 46.- KARR R., HANH Y., SCHAWATZ B.- Structural identity of human histo
compatibility leucocyte antigen B27 molecules from patients with
ankylosing spondylitis and normal individuals. J.Clin. Invest. 1.982
- 47.- LOPEZ DE CASTRO J.A.- Estructura y polimorfismo de los antígenos de
histocompatibilidad. Inmunología 1.982, 1:93-102.
- 48.- MARTORELL J.- El sistema HLA. Medicina Integral 1.984, 5(10):513-
519.
- 49.- VAN DER LINDEN J.M., KEUNING J.J., WUISMAN J.H.G. et al.-HLA-A27 and
ankylosing spondylitis. Lancet 1.975, 1:520-521.
- 50.- CALIN A.- HLA-B27: To type or not to type?. Ann. Intern. Med. 1.980
92(1):208-211.
- 51.- CALIN A., MARDER A., BECKS E. et al.- Genetic differences between
B27 positive patients with ankylosing spondylitis and B27 positive

- healthy controls. Arth. Rheum. 1.983, 26:1.460-1.463.
- 52.- MOAGYR R., MAHRE C., OLIVEIRA P. et al.- Absence of HLA Bw-35 in ankylosing spondylitis. Arth. Rheum. 1.973, 25(suppl):137.
- 53.- BAKER H.- Epidemiological aspect of psoriasis and arthritis. Pr. J. Dermatol. 1.966, 78:249-250.
- 54.- GRUMET F.C., FENDLY B., ENGREMAN E.G.- Monoclonal anti HLA-B27 antibody B27 M₁: Production and lack of detectable typing difference between patients with ankylosing spondylitis, Reiter's syndrome and normals controls. Lancet 1.981, 2:174-176.
- 55.- MULERO J., MARENGO J., VILLA L. et al.- Implicaciones etiopatogénicas de la espondilitis anquilosante con HLA-B27 negativo. XV Congreso de la Sociedad Española de Reumatología. Santander 1.984.
- 56.- ALCALAY L., AMOR B., HAIDER J., ALCALAY D., ORFILA J. BONTOUX D.- Ankylosing spondylitis and chlamydia in apparently healthy B27 blood donors. J. Rheumatol. 1.979, 6:439-446.
- 57.- EBRINGER R.W., CAWDEL D.R., COWLING P., EBRINGER A.- Sequential studies in ankylosing spondylitis association of klebsiella pneumoniae with active disease. Ann. Rheum. Dis. 1.980, 39:118-123.
- 58.- EASTMOND C.J., WILL SHAW H.E., BURGESS S.E.P., SHINEBAUN R., COOKE E.M., WRIGHT V.- Frequency of faecal klebsiella aerogens in patients with ankylosing spondylitis and control with respect to individual features of the disease. Ann. Rheum. Dis. 1.980, 39:118-123.

- 59.- GECZY A.F., ALEXANDER K., BASHIR H.V. et al.- A factor in Klebsiella culture filtrates specifically modifies and HLA-B27 associated cell surface component. Nature. 1.980, 283:782-784.
- 60.- EDMONDS J., Mc CAULEY D., TYNDALL A.- Lymphocytotoxicity of anti-Klebsiella antisera in ankylosing spondylitis and related arthropaties: Patients and family studies. Arth. Rheum. 1.981, 24:1-7
- 61.- BALL J.- Entheropathy of rheumatoid and ankylosing spondylitis. Ann. Rheum. Dis. 1.971, 30:213-223.
- 62.- BLUESTONE R.- Citado en Artritis y enfermedades conexas. Mc Carty. 9ª Edición. Edit. Panamericana. 1.983, cap. 41, pp 654-665.
- 63.- GOOD A.E.- Nontraumatic fracture of the thoracic spine in ankylosing spondylitis. Arthritis Rheum. 1.967, 10:467-469.
- 64.- DWOSH I., RESNICK D., BECKER M.- Hip involvement in ankylosing spondylitis. Arthritis Rheum. 1.976, 19:683-692.
- 65.- CAWLEY M., CHALMERS T., KELLGREN J.- Destructive lesion of the vertebral body in ankylosing spondylitis. Ann. Rheum. Dis. 1.972, 31:345-358.
- 66.- PAOLAGGI J.B., GOUTET M.C.- Les enthesopathies dans la spondylarthritis ankylosante et les rhumatismes inflammatoires seronegatif. 28 cases. Pres Med. 1.983, 12(36):2229-2232.
- 67.- RESNICK D.- Patterns of peripheral joint diseases in ankylosing

- spondylitis radiology. 1.974, 110:523-526.
- 68.- REVELL P., MAYSTON V.- The histopatology of the peripheral joint in ankylosing spondylitis. Ann. Rheum. Dis. 1.981, 40:204-208.
- 69.- REVELL P., MAYSTON V.- Histopatology of de synovial membrane of peripheral joints in ankylosing spondylitis. Ann. Rheum. Dis. 1.982, 41:579-582.
- 70.- BUCKLEY B., ROBERTS W.- Ankylosing spondylitis and aortic regurgitation. Circulation. 1.973, 48:1014-1027.
- 71.- SCHALLER J.- The seronegative spondyloarthropaties of childhood. Clin. Orthop. 1.979, 143:76-83.
- 72.-LAAD J.R., CASSIDY J.T., MARTEL W.- Juvenile ankylosing spondylitis. Arthritis Rheum. 1.971, 14:579-590.
- 73.- MENKES C.J., JOB-DESLANDRE CH., FELDMAN J.L.- Les spondylarthrites ankylosantes à début juvénile. Ann. Pediatr. 1.983, 30(8):593-596.
- 74.- GOLDIN R.H., BLUESTONE R.- HLA-antigens and sacroileitis. Compr. ther. 1.976, 2(10):23-32.
- 75.- JOLIAT G., FERRO A., JEANNET A., OTT H.- HLA-B27 antigen in diagnosis of atypical seronegative inflamatory. Ann. Rheum. Dis. 1.976, 35(6):531-533.
- 76.- SOBIN L.H., HAGSTROM J.W.C.- Lesions of cardiac conduction tissue in rheumatoid aortitis. JAMA. 1.962, 180:1-4.

- 77.- HOFFMAN F.G., LEIGHT L.- Complete atrio-ventricular block associated with rheumatoid arthritis. Am. J. Cardiol. 1.965, 16:585-588.
- 78.- VILLAUMEY J.- Lesions extra-articulaires de la spondylarthrite ankylosante. Med. Hyg. 1.983, 41:1093-1098.
- 79.- GRAHAN D.C., SMYTE H.A.- The carditis and aortitis of ankylosing spondylitis. Bull. Rheum. Dis. 1.958, 9:171-174.
- 80.- VAZQUEZ GARCIA R., MARTINEZ MARTINEZ A., MARTINES DE LA CONCHA L., PASTOR TORRES L., GUTIERREZ DE LA PEÑA J.- Manifestaciones cardiovasculares en la espondilitis anquilopoyética. Rev. Esp. Cardiol. 1.983, 36(3):205-211.
- 81.- PAVON C., GARCIA FERNANDEZ F., BENITO S. y col.- La estenosis subaórtica como lesión cardiológica inicial de la espondilitis anquilosante. XV Congreso Nacional de la Sociedad Española de Reumatología. Santander, 1.984.
- 82.- JOHSON M.L.- Echocardiography: Valvular abnormalities. Hurst J.W. ed., The heart, arteries and veins. New York. 1.978, pp.445-456.
- 83.- VEGAS J., GARCIA FERNANDEZ F., BENITO S. y col.- Valoración clínica, electrocardiográfica y electrofisiológica de los trastornos de la conducción cardiaca en el curso evolutivo de la espondilitis anquilosante. XV Congreso Nacional de la Sociedad Española de Reumatología. Santander. 1.984.
- 84.- BERGFELDT L., EDHAG O., VALLIN H.- Ankylosing spondylitis: An

- important cause of severes disturbances of the cardiac conduction system. Am. J. Med. 1.982, 73:187-191.
- 85.- ZORAB P.A.- The lung in ankylosing spondylitis. Quart. J. Med. 1.962, 31:267-280.
- 86.- RICHARDS A.J.- Ankylosing spondylitis and pulmonary apical fibrosis. Proc. R. Soc. Med. 1.974, 67:45-46.
- 87.- APPELROUTH D., GOTTLIEB N.L.- Pulmonary manifestations of ankylosing spondylitis. J. Rheum. 1.975, 2:446-449.
- 88.- PARKIN A., PHIL D., ROBINSON J. y col.- Regional lung ventilation in ankylosing spondylitis. Br. J. Radiol. 1.982, 55:833-836.
- 89.- AHERN M., MADDISON P., MANN S.- Anquilosing spondylitis and adenocarcinima of the lung. Ann. Rheum. Dis. 1.982, 41:292-294.
- 90.- CRUICKSHANK B.- Pathology of ankylosing spondylitis. Clin. Orthop. 1.971, 74:43-58.
- 91.- LOURIE S., DEUMAN S., SCHROEDER E.- Association of renal papillary necrosis and ankylosing spondylitis. Arthritis Rheum. 1.977, 20:917-921.
- 92.- BOWIE E.A., GLASGOW G.L.- Cauda equina lessions associated with ankylosing spondylitis. Br. Med. J. 1.961, 5243:24-27.
- 93.- RUSSELL M.L., GORDON D.A., OGRYZLO M.A., Mc PHEDRAN R.S.- The cauda

- equina syndrome of ankylosing spondylitis. Ann. Intern. Med. 1.973, 78:551-554.
- 94.- PASO M., POU A., CASADEMONT M. y col.- Síndrome de la cola de caballo secundario a espondilitis anquilosante. XV Congreso Nacional de la Sociedad Española de Reumatología. Santander. 1.984.
- 95.- SORIN S., ASKARI A., MOSKOWITZ R.- Atlantoaxial subluxation as a complication of early ankylosing spondylitis. Arth. Rheum. 1.979, 22:273-276.
- 96.- FLORENTIN J., LOUYOT P.- La peau dans les rhumatismes. Sem. Hôpitaux. Paris. 1.955, 24:1211-1230.
- 97.- PEREZ-GIL L, CIVEIRA F.- Manifestaciones ajenas al aparato locomotor en la espondilitis anquilopoyética. VIII Congreso Nacional de Reumatología. Monografías Médicas Liade. Santiago de Compostela. 1.970, pp.133-142.
- 98.- MASON R.M., MURRAY R.S., OATES J.K., YOUNG A.C.- Prostatitis and ankylosing spondylitis. Br. Med. J. 1.958, 1:748-751.
- 99.- PEÑA A., PRADA M de la.- Formas de comienzo de la Espondylitis Anquilosante. An. Med. Sevilla. 1.974, 39(III):39-43.
- 100.-GOOD A.E.- the chest pain of ankylosing spondylitis. Its place in differential diagnosis of heart pain. Ann. Intern. Med. 1.963, 58:926-930.

- 101.-SHARP J.- Ankylosing spondylitis, a review. In Progress Clinical Rheumatology. Ed. Dixon A. St J., London: Churchill. 1.965, pp.180.
- 102.-DAVIDSON C., WOJTULESKI J., BACON P.- Temporo-mandibular joint disease in ankylosing spondylitis. Ann. Rheum. Dis. 1.975. 34:87-91.
- 103.-MENKES G., KAHAN A., FELDMANN J y col.- Spondylite cervicale destructive. Presse Med. 1.983, 12:227-229.
- 104.-LOEBL W.Y.- Measurement of spinal posture and range of spinal movement. Ann. Phys. Med. 1.967, 9:103-107.
- 105.-MOLL J.M.H., LYNAGE S.P., WRIGTH V.- An objective clinical method to measure lateral spinal flexion. Rheumatol. Phys. Med. 1.972, 11:225-239.
- 106.-DURRIGL T., MAZULIC L., ANDROIC A., VITAUS M.- Ankylosing Spondylitis, clinical examination. Rheumatism. 1.965, 21:79-82.
- 107.-MOLL J.M.H., WRIGTH V.- An objective clinical study of chest expansion. Ann. Rheum. Dis. 1.972, 31:1-8.
- 108.-MOLL J.M.H.- A diagnostic feature of spondilitis. Scand. J. Rheumatol. 1.975, 4(1):17-20.
- 109.-NEUSTAD D.H.- An method clinical study of ankylosing spondylitis. Posgrad. Med. 1.977, 61:124-128.
- 110.-HILL H., HILL A., BODMER J.- Clinical diagnosis of ankylosing

- spondylitis in woman in relation to presence of HLA-B27. Ann. Rheum. Dis. 1.976, 35:267-270.
- 111.-OSTENSEN M., ROMBERG O., HUSBY G.- Ankylosing spondylitis and motherhood. Arth. Rheum. 1.982, 25:140-143.
- 112.-DILSEN N., McWEWN C., POPPEL M y col.- Radiological manifestations of ankylosing spondylitis. Ann. Rheum. Dis. 1.971, 30:539-540.
- 113.-RILEY M.J., ANSELL B.M., BYWATERS E.G.L.- Radiological manifestations of ankylosing spondylitis according to age at onset. Ann. Rheum. Dis. 1.971, 30:138-148.
- 114.-DEQUEKER J., GODDEERIS T., WALRAVENS M.- Evaluation of sacroileitis: Comparison of radiological and radionuclide technique. Radiology. 1.978, 128:687-689.
- 115.-CAWLEY M.I., CHALMERS T.M., BALL J.- Destructive lesions of vertebral bodies in ankylosing spondylitis. Ann. Rheum. Dis. 1.971, 30:539-540.
- 116.-LOPEZ J., RIVERA J., PADRON M. y col.- Alteraciones radiológicas en el calcáneo y su correlación clínica en una serie de pacientes con espondilitis anquilosante. XV Congreso Nacional de la Sociedad Española de Reumatología. Santander. 1.984.
- 117.-FORESTIER J., JACKELINE F., ROTES QUEROL J.- La spondylartryte ankylosante. Ed. Masson and cie. Paris. 1.951, pp.135.

- 118.-NAMEY T., Mc INTYRE J., BUSE M., LEROY E.C.- Nucleographic studies of axial spondarthritides. Quantitative sacroiliac in early HLA-B27 associated sacroiliitis. *Arthritis Rheum.* 1.977, 20: 1058-1064.
- 119.-GOLBERG R., GENANT H., SHIMSHAK R.- Applications and limitations of quantitative sacroiliac joint scintigraphy. *Radiology.* 1.978, 128:683-687.
- 120.-KOZIN F., CARRERA G., RYAN L.- Computed tomography in the diagnosis of sacroiliitis. *Arthritis Rheum.* 1.981, 24:1479-1485.
- 121.-FIGULS R., CASADEMONT M., DAUDER A y col.- Valor de la T.A.C. de alta definición en la patología osteoarticular de la columna lumbar. XV Congreso de la Sociedad Española de Reumatología. 1.984.
- 122.-KHAN M.A., KUSHNER I., BRAUN W.E.- Comparison of clinical features of HLA-B27 positives and negatives patients with ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum.* 1.976, 19:804-808.
- 123.-ELLIS S.A., TAYLOR C., McMichael A.- Recognitions of HLA-B27 and related antigen by a monoclonal antibody. *Human. Immunol.* 1.982, 5:49-59.
- 124.-GRUMET C., FENDLY B., ENGLEMAN E.- Monoclonal anti-HLA-B27 antibody (B27 M1): Production and lack of detectable typing diference between patients with ankylosing spondylitis, Reiter syndrome and normal controls. *Lancet.* 1.981, 2:174-176.
- 125.-GRUMET F.C., FENDLY B., FISH L.- Monoclonal antibody subdividing

HLA-B27. Human Immunol. 1.982, 5:61-72.

- 126.-KENDAL M., LAWRENCE D., SCHUTTLEWORTH D.- Hematology and biochemistry ankylosing spondylitis. Br. Med. J. 1.973, 2:235-237.
- 127.-COWLING P., EBRINGER R., EBRINGER A.- Association of inflamation with raised serum Ig A in ankylosing spondylitis. Ann. Rheum. Dis. 1.980, 39:545-549.
- 128.-KINSELLA T.D., ESPINOZA L., VASEY F.B.- Serum complement and immunoglobulin levels in sporadic and familial ankylosing spondylitis. J. Rheum. 1.975, 2:308-312.
- 129.-ARANA R.M., VEGA M.T. de la, PORRINI y col.- antiglobulins in ankylosing spondylitis. J. Rheum. 1.975, 2:303-307.
- 130.-BRINCH L., VINJE O., TEISBERG P., MELLBYE O.J., AAKESSON I.- The in vivo metabolism of C3 in ankylosing spondylitis. Ann. Rheum. Dis. 1.975, 34:244-248.
- 131.-CALIN A.- Raised serum creatine phophoxinase activity in ankylosing spondylitis. Ann. Rheum. Dis. 1.975, 34:244-248.
- 132.-LIENCE E., JOVEN J., RUBIES-PRAT J., RAS M.R., FIGUERA M. de la, MASDEU S.- Subfracciones del colesterol-HDL y apoproteina A-I en enfermos con artritis reumatoide y espondilitis anquilosante. XV Congreso Nacional de la Sociedad Española de Reumatologia. Santander. 1.984.
- 133.-JOVEN J.- High density lipoprotein cholesterol subfraction and

apoprotein A-I in patients, with arthritis rheumatic and ankylosing spondylitis. *Arthritis Reum.* 1.984, 27:1190-1200.

- 134.-DIXON J., MADDISON P., MANN S.- A comparison of serum biochemistry in ankylosing spondylitis, seronegative and seropositive rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.* 1.981, 40:404-408.
- 135.-PEKIN T.J., MALININ T.I., ZVAIFFLER N.J.- Unnsual synovial fluid findings in Reiter syndrome. *Ann. Intern. Med.* 1.967, 66:677-681.
- 136.-KENDALL M.J., FARR M., MEYNELL M.J. y col.- Synovial fluid in ankylosing spondylitis. *Ann. Rheum. Dis.* 1.973, 32:487-492.
- 137.-LUDWING A.O., SHORT C.L., BAVER W.- Rheumatoid arthritis as a cause of increased cerebrospinal fluid protem. A study of one hundred an one patients. *New. Eng. J. Med.* 1.943, 228:306-308.
- 138.-CURRY R., THOEN J., SHELBORNE Ch., GAUDERNACK G., MESSNER R.- Antibodies to and elevations of beta-2-microglobulin in the serum of ankylosing spondylitis patients. *Arthritis Rheum.* 1.982, 25:375-380.
- 139.-CORRIGAL V., PANAYI G., UNGER A. y col.- Detection of inmune complexes in serum of patients with ankylosing spondylitis. *Ann. Rhem. Dis.* 1.978, 37:159-163.
- 140.-FAN P.T., CLEMENTS Ph.J., YU D.T.Y., OPELZ G., BLUESTONE R.- Lymphocyte abnormalities in ankylosis spondylitis. *Ann. Rhem. Dis.* 1.977, 36:471-473.

- 141.- VINJE O., DOBLOUG J.H., FORRE O., MOLLER P.- Immunoregulatory T cells in the preipheral blood of patients with Bechterew syndrome. Ann. Rheum. Dis. 1.982, 41:41-46.
- 142.-BREWERTON D.A., CAFFREY M., NICHOLLS A., WALTERS D., OATES D.C.O.P.- Reiter's disease an HLA-B27. Lancet. 1.973, 2:996-998.
- 143.-McEWEN C., DITATA D., LINGG C., PORRINI A., GOOD A., RATKING T.- Ankylosing spondylitis and spondylitis accompanying ulcerative colitis,regional enteritis, psoriasis and Reiter's disease. A comparative study. Arthritis Rheum. 1.971, 14:291-318.
- 144.-CLIFF J.M.- Spinal bony bridgins and carditis in Reiter's disease. Ann. Rheum. Dis. 1.971, 30:171-179.
- 145.-BYWATERS E.G.L., DIXON A.- Paravertebral ossification in psoriatic arthritis. Ann. Rheum. Dis. 1.965, 24:313-316.
- 146.-CALIN A., PORTA J., SCHIRMAN D. y col.- Comparing HLA-B27 and appropiate history: A new lok an perspective abst. In HLA and disease predisposition to disease and clinical. Implications. Paris, France. 1.976, pp.22.
- 147.-JULKUNEN H., ROKKANER P.- Ankylosing spondylitis and osteitis conndensans ilii. Acta Rheum. Scand. 1.969, 15:224-226.
- 148.-JAYSON M.J.V., BOUCHIER L.A.D.- Ulcerative colitis with ankylosing spondylitis. Ann. Rheum. Dis. 1.968, 27:219-223.

- 149.- SIMON L., MILLS J..- Nonsteroidal anti-inflammatory drugs. N. Engl. J. Med. 1.980, 302:1179-1185.
- 150.- HUSKINSSON E..- Tratamiento de las espondilartritis. I symposium de la Sociedad Catalana de Reumatología,1.984. Barcelona.
- 151.- FOWLER P.D..- Marraw toxicity of the pyrazoles. Ann. Rheum. Dis. 1.967, 26:344-347.
- 152.- GODFREY R.G., CALABRO J.J., MILLS D., MALTZ B.A..- A double-blind, crossover trial of aspirin, indomethacin and phenylbutazone in ankylosing spondylitis. Arthritis Rheum. 1.972, 15:110-115.
- 153.- JAJIC I.,NEKORA B.A., CHADRI H.A..- Pirprofène, indomètacine et placebo dans la spondylarthrite ankylosante. Nouv. Pres. Med. 1.982 33(11):2.491-2.493.
- 154.- SIMON L., MILLS J..- Nonsteroidal anti-inflammatory drugs. N. Engl. J. Med. 1.980, 302:1237-1243.
- 155.- HILL H.F.H., HILL A.G.S..- Naproxen in ankylosing spondylitis. Scand. J. Rheum. 1.973, 2:121-125.
- 156.- CALABRO J.J..- An appaisal of the medical and surgical menagement of ankylosing spondylitis. Clin. Orthop. 1.968, 60:125-129.
- 157.- MINTZ G:, ENRIQUEZ R., MERCADO U..- Intravenous methylprednisolone pulse therapy in severe ankylosing spondylitis. Arth. Rheum. 1.981 24:734-736.

- 158.- SAVULESCU G., FLESCHIN D., VESCAN M., GRUCEANU A.- Un traitement non-specific de la polyarthrite rheumatoide et de la spondylarthritis ankylosante, par une methode originale. Reumatologia Practica 1.977, 1(2):65-68.
- 159.- COURT-BROWN W.M., ABBAT J.D.- The incidence of leukemia in ankylosing spondylitis treated with X-rays. A preliminary raport. Lancet 1.955, 1:1.283-1.287.
- 160.- COURT-BROWN W.M., DOLL R.- Mortality from cancer and other causes after radyoterapie for ankylosing spondylitis. Br. Med. J. 1.965, 2:1.327-1.331.
- 161.- WELCH R.B., CHARNLEY J.- Low-fiction arthroplasty of the hip in rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis. Clin. Orthop. 1.970 72:22-26.
- 162.- CARETTE S., GRAHAM D., LITTLE H. et al.- The natural disease of ankylosing spondylitis. Arth. Rheum. 1.983, 26:186-189.
- 163.- IBERO I., FERNANDEZ-DAPICA P., GOMEZ-REINO J.- Evolución clínica y radiológica de la espondilitis anquilosante. XV Congreso Nacional de la Sociedad Española de Reumatologia. Santander 1.984.
- 164.- LOPEZ F., MONTEAGUDO I., MUFARREJ A. et al.- Evolución a largo plazo de las espondiloartropatias seronegativas de comienzo juvenil XV Congreso Nacional de la Sociedad Española de Reumatologia, Santander 1.984.

- 165.- FRIEDMAN A.H., LUNTZ M.H., HENLEY W.L.- Uveítis asociadas con enfermedades sistémicas en Uveítis: diagnóstico y tratamiento. Ed. Panamericana. Madrid. 1.985, 70-111.
- 166.- BERNARD J.A.- Aparato lagrimal en oftalmología. I. Pouliquen Masson ed. Barcelona. 1.986, 123-134.
- 167.- MURUBE DEL CASTILLO J.- Dracriología Básica. Ponencia oficial de la Sociedad Española de Oftalmología. Las Palmas. 1.981, cap. III, 309-661.
- 168.- VAN BIPTERVEL O.P.- The lisozyme agar diffusion test dat in the sicca syndrome. Ophthalmologic. 1.973, 167:429-434.
- 169.- PAVAN-LANGSTON D.- Pruebas diagnósticas y técnicas de exploración ocular en Manual de diagnóstico y terapéutica oculares. Salvat ed. Barcelona. 1.984, 1-33.
- 170.- NATAF R., COSCAS G.- Conjunctivite printanière. Ophthalmologic. 1.977, 11(10):1-5.
- 171.- DUKE-ELDER S.- Enfermedades de los ojos. Ed. Interamericana Barcelona. 1.971, 346.
- 172.- JONES B.R.- Vernal Keratitis. Trans. Ophthalmol. U. K. 1.960, 81:215-228.
- 173.- OFFRET G.- Anatomie pathologique de la conjunctivite allergique. Symposium sur l'allergie conjonctivales. B. Soc. Franç. Ophtal. 1.963, 76:446-450.

- 174.- MARTIN G.- L'enquête allergique dans les conjonctivites printanières. These Marseille 1.964, 138-143.
- 175.- VOTOCKOVA J.- Cortison treatment in vernal conjunctivitis. Cszk. Ophthal. 1.964, 20(3):177-180.
- 176.- SUGAR H.S.- Tarsectomy for proliferative palpebral vernal conjunctivitis. Amer. J. Ophthal. 1.962, 53(3):429-435.
- 177.- MIGLIOR H., RAGNETTI E.- La cheratite ulcerativa primaverile; con siderazione clinica ed etiopatogenetiche. Atti. Soc. Oftal. Lombarda 1.973, 18(1):60-70.
- 178.- WATSON P.G., HAYREH S.S.- Scleritis and episcleritis. Br. J. Ophthalmol. 1.976, 60:163-191.
- 179.- KANSKI J.J.- Enfermedades de la córnea y la esclerótica en Oftalmologia clínica. Ed. Doyma Barcelona 1.985.
- 180.- PERKINS E.S.- Epidemiology of uveitis. S. O. Trans. Ophthal. Society U.K. 1.976, 96:105-107.
- 181.- BLUMBERG B.Y.- The natural history of rheumatoid spondylitis. Medicine 1.956, 35:1-3.
- 182.- MYLIUS A.- Rheumatismus and Ange en Der Rheumatismus Dresden 1.942 22.
- 183.- WILKINSON M., BYWATERS E.G.L.- Clinical features and course of

- ankylosing spondylitis as seen in a follow up of 222 cases. *Ann. Rheum. Dis.* 1.958, 71:209-214.
- 184.- NOZICK R.A..- Uveitis in rheumatologic diseases:clinical syndromes. Foundation for Research in Ophthalmology. University of California, San Francisco 1.976, 207-211.
- 185.- BIRBECK M.Q., BUCKLER W.StJ., MASON R.M., TEGUER W.S..- The presenting symptom in ankylosing spondylitis. *Lancet* 1.951, 2:802-807.
- 186.- HORVART G., FAJNOR K..- Uveal change in spondilitis ankylopoietica. *Acta Rheumatol Scand.* 1.968, 14:141-144.
- 187.- BREWERTON D.A..- The hystocompatibility antigen (HL-A27) and acute anterior uveitis. *Trans Ophthal. Soc. U. K.* 1.974, 94:735-740.
- 188.- SARAUX H., HORS J., LEBUISON B..- Systeme d'histocompatibilite HL-A et affections oculaires. *Ann. d'Oculist* 1.976, 209(5):351-356.
- 189.- MASPTONE R., WOODROW J.C..- HLA-27 and acute anterior uveitis. *Brit. J. Ophthal.* 1.975, 59:270-275.
- 190.- RENKY H..- A propos de la pathogéniè de l'uveite associeé a la spondylarthrite ankylosante. *Bull. Men. S. Fr. Ophthal.* 1.983, 94:303-305.
- 191.- LE HOANG P..- Antígenos HLA y oftalmología en Oftalmologia Y. Pouli quen. Masson S.A. Barcelona 1.986, 569-579.

- 192.- BYRON N.A., HOBBS J.R., TIBLIN D.M. et al..- T and B lymphocytes in patients with acute anterior uveitis and ankylosing spondylitis, and in their household contacts. Lancet 1.979, 2:601-605.
- 193.- BELMONT J.B., MICHELSON J.B..- Vitrectomy in uveitis associated with ankylosing spondylitis. Am.J. Ophthalmol. 1.982, 94(3):300-304.
- 194.- LOPEZ BORRASCA A., ALBERCA I., MORALEDA J.M^a., ESTEBAN J., VIDAL V.- Anatomia funcional del sistema inmune. Medicine 1.978, 13:761-773.
- 195.- GOMEZ REINO J..- Aspectos inmunológicos de la inflamación. 1.985 1:53-59.
- 196.- CANTOR H. BOYSE E..- Functional subclasses of the thymocytes bearing Ly antigens I. J. Exp. Med. 1.975, 141:1.376-1.399.
- 197.- PIRIS PINILLA M.A., RIVAS MANGA C.- Anticuerpos monoclonales: hacia la comprensión de la dinámica celular del sistema inmunitario. Med. Clin. 1.984, 83:122-128.
- 198.- JANOSSY G., TIDMAN N., PAPAGEORGIU E.S., KUNG P.C.K., GOLDSTEIN G.- Distribution of lymphocyte subsets in the human bone marrow and thymus: An analysis with monoclonal antibodies. J. Immunol. 1.981, 126:1.608-1.613.
- 199.- VAN WAUWE J., GOOSSENS J..- Monoclonal antihuman T-lymphocyte antibodies: enumeration and characterization of the cell subsets. Immunology 1.981, 42:157-163.

- 200.- SOLBACH W., BARTH S., ROLLINGHOFF M., WAGNER H.- Interactions of human T-cell subsets during the induction of cytotoxic T-lymphocytes: the role of interleukins. *Clin. Exp. Immunol.* 1.980, 124:1883-1887.
- 201.- REINHERZ E.L., KUNG P.C., BERARD J.M., GOLDSTEIN G., SCHLOSSMAN S. F.- T-cell requirements of generation of helper factor(s) in man: analysis of subsets involved. *J. Immunol.* 1.980, 124:1.883-1.887.
- 202.- HAYNES B.F., MANN D.L., HENLER M.E., SCHORER et al.- Characterization of a monoclonal antibody that defines an immunoregulatory T cell subset for immunoglobulin synthesis in humans. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1.980, 77:2.914-2.918.
- 203.- BLANELEN R., ADA G.- A dual recognition model for cytotoxic T cell based on thymic selection of precursors with low affinity for self H-2 antigens. *Scand. J. Immunol.* 1.978, 7:181-186.
- 204.- JAUDINSKI J., CANTOR H., TADAKUMA I et al.- Separation of helper T-cells from suppressor T-cells expressing different Ly components I. *J. Exp. Med.* 1.976, 143:1.382-1.390.
- 205.- REINHERZ E., HUSSEY R., FITZGERALD K.- Antibody directed at a surface structure inhibits cytolytic but no suppressor function of human T lymphocyte. *Nature* 1.981, 294:168-170.
- 206.- THOMAS Y., SOSMAN J., IRIGOYEN O. et al.- Functional analysis of human T-cell subsets defined by monoclonal antibodies. I.- Collaborative T-T interactions in the immunoregulation of B cell differentiation. *J. Immunol.* 1.980, 125(6):2.402-2.408.

- 207.- THOMAS Y., ROGOZINSKI O.H., IRIGOYEN S.M. et al.- Functional analysis of human T cell subsets defined by monoclonal antibodies. IV.- Induction of suppressor cells within the OKT-4+ population. J.Exp.Med. 1.981, 154:459-467.
- 208.- THOMAS Y., ROGOZINSKI O.H., IRIGOYEN E.M. et al.- Functional analysis of human T cell subsets defined by monoclonal antibodies. V.- Suppressor cells within the activated OKT-4+ population belong to a distinct subset. J. Immunology. 1.982, 128(3):1.386-1.390.
- 209.- COURVALIN C., BROUET J., BERGER et al.- Establishment of a human T-cell hybrid line with suppressive activity. Nature. 1.981, 292:844-845.
- 210.- OGER J., ANTEL J., ARNASON B.- A monoclonal antibody against human T suppressor lymphocyte binds specifically to the surface cultured oligodendrocytes. Nature. 1.982, 295:66-68.
- 211.- TOKUISA T., TANIGUCHI M.- Constant regions determinants on the antibody binding chain of the suppressor T-cell factor. Nature. 1.982, 298:174-176.
- 212.- KUNG P., GOLDSTEIN G.- Functional and developmental compartments of human T lymphocytes. Vox. Sang. 1.980, 39:121-127.
- 213.- KIRWOOD E., LEWIS C.- Inmunologia médica básica. Ed.Interamericana. Barcelona. 1.985. Parte A, pag. 7.
- 214.- O'BRIEN T., KENDRA J., STEPHENS H., KNIGHT R., BARRET A.J.-

- Recognition and regulation of progenitor marrow elements by NK cells in the mouse. *Immunology*. 1.987, 49:717-725.
- 215.- CARAUX J., SERROU B., WEIGLE W.- Natural killer activity: Effector cell in purified human T or null cells have different phenotype defined by monoclonal antibodies. *Cellular Immunology*. 1.982, 74:404-410.
- 216.- ZARLING J., KUNG P.- Monoclonal antibodies wich distinguish between human NK cells and cytotoxic lymphocyte. *Nature*.1.980, 288:394-396.
- 217.- RUBIN P., PROSS H., RODER J.- Studies of Human Natural Killer cells. *J. Immunol*. 1.982, 128:2.553-2.557.
- 218.- KRONENBERG M., DAVIS M., EARLY W. et al.- Helper and killar T cell do not express b cell immunoglobulin joining and contant region gene segments. *J.Exp.Med*. 1.980, 152:1.745-1.761.
- 219.- GRIMM E., RANSEY K., MAZUNDER A. et al.- Lymphoxine-activated killer cell phenomenon. *J.Exp.Med*. 1.983, 157:884-897.
- 220.- RUMPOLD H., KRAFT D., OBEXER J., BOCK G., MOSCHL P.- A monoclonal antibody (VEP 10) against an antigen shared by human large granular lymphocytes, thimocytes and activates T cells. *Immunology*. 1.983, 49:265-272.
- 221.- RUMPOLD H., KRAFT D.- The relationship of HNK-1 (Leu-7) and VEP-13 antigen of human cells mediatings natural killing. *J.Clin.Exp. immunol*. 1984, 57:703-709.

- 222.- LOPEZ BORRASCA A., ALBERCA I., MORALEDA J.M^a., ESTEBAN J., VIDAL V.- Anatomia funcional del sistema inmune. Medicine. 1.978, 13:761-773.
- 223.- BENECERRAF B.- Hypotesis to relate the specificity of T lymphocytes and the activity I-region specific Ir genes in macrophages and B lymphocytes. J. Immunol. 1.978, 120:1.809-1.812.
- 224.- FRESNO M., NABEL C., McVAY-BOUDREAU L. et al.- Antigen specific T cell clones I y II. J.Exp.Med. 1.981, 153:1.246-1.259.
- 225.- GERSHON R., EARDLEY D., DURUM S.- Contr suppression. A novel inmunoregulatory activity. J.Exp.Med. 1.981, 147:1.533-1.546.
- 226.- SASAZUKIT T., KANEOKA H., NISHIMURA et al.- An HLA linked immune suppression gene in man. J.Exp.Med. 1.984, 2.975-3.135.
- 227.- PERHAN P.- A repulsive view of MHC restriction. Immunol. Today 1.984, 5:89-92.
- 228.- KANEOKA H., ENGELMAN E., GRUMET F.- Immunochemical variant of HLA-B27. J. Immunol. 1.983, 130:1.288-1.292.
- 229.- KHOLER G., MILSTEIN C.- Continous cultures of fused cells secreting antibody of predefined specificity. Nature. 1.975, 256:397-399.
- 230.- MILTEIN C.- Anticuerpos monoclonales. Investigación y Ciencia. 1.980, 51:38-48.

- 231.- VINAS J.- Anticuerpos monoclonales. *Medicine*. 1.986,71:2.950-2.954.
- 232.- VILELLA P.- Aplicaciones clínicas de los anticuerpos monoclonales. *Med. Clín. (Barc.)*. 1.983, 80:509-511.
- 233.- CONER R.- Application of monoclonal antibodies to clinical diagnostic assays. *J. Med. Tech.* 1.985, 2:287-293.
- 234.- RITZ J., SCHLOSSMAN S.F.- Utilization of monoclonal antibodies in the threatment of leukemia and lymphoma. *Blood*. 1.981, 59:1-11.
- 235.- MOLLER G.- Antybody carriers of drug and toxins in tumor terapy. *Immunol. Rev.* 1.982, 62:215-216.
- 236.- COLLIER R.J., KAPLAN D.A.- Immunotoxins. *Scientific American*. 1.984, 251:44-52.
- 237.- BOYUN A.- Isolation of mononuclear cells and granulocytes from human blood. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* 1.968, 21(SUPPL):77-89.
- 238.- VEIS E.M.- Peripheral blood the lymphocyte subpopulation in HLA-B27 related rheumatic disease in ankylosing spondylitis and reactive sinovitis. *J. Rheum.* 1.983, 10:140-143.
- 239.- NUSSENBLATT R.B., CEVARIO S.J., GERY I.- T lymphocyte subsets in uveitis. *Amer. J. Ophtalmol.* 1.983, 91:614-617.
- 240.- HEREDIA GARCIA C.D., ENGEL P., GARCIA CALDERON A.- Subpoblaciones linfoides en la uveitis. *Rev. D'Or Oftal.* 1.983, 4:51-57.

=FE DE ERRATAS=

Página 12. En el primer renglón del último párrafo se escribe quien por quien.

Página 133. En el 6º renglón debería haber aparecido referenciado el artículo 241 de la bibliografía.

241.- SANCHEZ BURSON J.M., MARTINEZ MANZANARES C., MONTERO IRUZUBIETA J. et al.- Subpoblaciones linfocíticas T-4, T-8 y NK en pacientes con espondilitis anquilosante. Rev. Clin. Esp. 1.987, 180(2):74-76.

Página 142. En el 2º renglón del último párrafo se ha escrito mexclarlos por mezclarlos.

Página 154. En el 2º renglón del último párrafo se escribe 25, cuando la cifra debería ser 31.

Así mismo, en el cuadro 1 y en el casillero correspondiente a hombres B27(-), se da la cifra de 6 cuando debe poner 5.

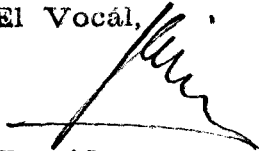
UNIVERSIDAD DE SEVILLA

Reunido el Tribunal integrado por los abajo firmantes
en el día de la fecha, para juzgar la Tesis Doctoral de
D.
titulada

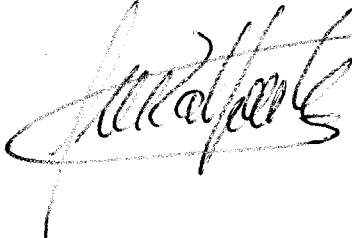
acordó otorgarle la calificación de

Sevilla, de 19.....

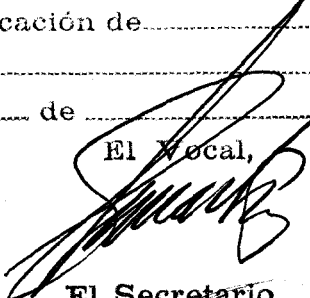
El Vocál,



El Presidente



El Vocál,



El Secretario,



El Vocál,

El Doctorado,

