

# Análisis de las manifestaciones sistémicas en pacientes con Síndrome de Sjögren primario

Federico Zazzetti<sup>1</sup>, Mariano Adolfo Rivero<sup>1</sup>, Damián Elvio Duarte Noé<sup>1</sup>, Alberto Gallacher<sup>1</sup>, Amalia Schiel<sup>2</sup>, Hugo Armando Laborde<sup>1</sup>, Juan Carlos Barreira<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Reumatología, <sup>2</sup>Sección Laboratorio de Inmunología del Hospital Británico de Buenos Aires.

## Resumen

**Introducción:** El Síndrome de Sjögren (SS) es una epitelitis autoinmune caracterizada por sobreexpresión de linfocitos T y B que afecta las glándulas exocrinas. Del 20 al 71% de los pacientes desarrollan manifestaciones sistémicas. El objetivo fue evaluar características clínico-serológicas y frecuencia de manifestaciones sistémicas en pacientes con SS primario.

**Material y método:** Se incluyeron 50 pacientes con SS primario desde enero de 2000 hasta agosto de 2008.

**Resultados:** Cuarenta y uno cumplían los criterios de clasificación Europeo-Americanos 2002, todos de sexo femenino. La edad media fue  $57,85 \pm 12,42$  años (rango 26–79). El tiempo de evolución fue de 9,28 años (rango 0,08–24). Treinta y cinco (85,36%) presentaron manifestaciones sistémicas. Las más frecuentes fueron artritis, trastornos psiquiátricos, vasculitis cutánea y polineuropatía. Este grupo presentó títulos de AAN  $\geq 1/640$  ( $p = 0,028$ ), mayor tiempo de evolución ( $p = 0,01$ ) y una tendencia a observar hipocomplementemia y crioglobulinemia no estadísticamente significativas.

**Conclusión:** La frecuencia de manifestaciones sistémicas halladas fue mayor a la reportada en otras series y se asoció a altos títulos de AAN y a mayor tiempo de evolución del SS. Un abordaje multidisciplinario enfocado en las manifestaciones sistémicas debería ser el nuevo estándar para el manejo del SS.

## Summary

**Background:** Sjögren Syndrome (SS) is an autoimmune epitelitis characterized by T and B lymphocyte over-expression that affects exocrine glands. From 20 to 71% of patients will develop systemic manifestations. The objective was to characterize clinical-serological presentation and frequency of systemic manifestations in patients with primary SS.

**Methods:** Fifty patients with primary SS were enrolled from January 2000 through August 2008.

**Results:** Forty-one patients fulfilled the 2002 American-European classification criteria. All patients were women. Mean age at enrollment was  $57,85 \pm 12,42$  years (range 26–79). Mean duration of the disease was 9,28 years (range 0,08–24). Thirty-five (85,36%) developed systemic manifestations. The most frequent were arthritis, psychiatric involvement, cutaneous vasculitis and polyneuropathy. This group featured ANA titles  $\geq 1/640$  ( $p = 0,028$ ), longer course of disease ( $p = 0,01$ ) and despite a tendency to observe hypocomplementemia and cryoglobulinemia, no statistical difference was found.

**Conclusion:** The frequency of systemic manifestations found was greater than reported in the literature and this subset of patients was associated with higher ANA titles and longer course of SS. A multidisciplinary approach focusing also in the systemic manifestations should be the new standard for the management of SS.

## Correspondencia

Hospital Británico de Buenos Aires, Perdriel 74 - (1280) Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Correo electrónico: reumatologia@hbritanico.com.ar

Fax: +54 (011) 4304-1025

## Introducción

El Síndrome de Sjögren (SS) es una enfermedad autoinmune crónica que se caracteriza por una sobreexpresión de linfocitos T y B que afecta principalmente las glándulas exocrinas<sup>1</sup>. Se lo ha definido como una epitelitis autoinmune hallándose infiltrados linfoplasmocitarios crónicos en múltiples glándulas, particularmente salivales y lagrimales<sup>2</sup>, que llevan a la pérdida progresiva de su función.

El SS es una enfermedad heterogénea que puede expresarse clínicamente de formas diferentes<sup>3</sup>. La variabilidad de su presentación puede retrasar significativamente el diagnóstico<sup>4</sup>. Algunos pacientes presentan la forma glandular de la enfermedad, caracterizada por sequedad de mucosas y piel (síndrome sicca), mientras otros manifiestan compromiso extraglandular. Según las series, del 20 al 71% de los pacientes desarrollan manifestaciones sistémicas<sup>3,5</sup>; éstas, definidas como compromiso de órganos y tejidos no exocrinos, presentes en un considerable número de pacientes<sup>6</sup>; incluyen manifestaciones musculoesqueléticas, cutáneas, respiratorias, gastrointestinales, nefrourológicas, neurológicas, psiquiátricas, endocrinas, y hematológicas.

La expresión heterogénea de las manifestaciones sistémicas y el mejor conocimiento de la fisiopatogenia del SS han jerarquizado su importancia y su diagnóstico precoz en los últimos años<sup>7</sup>. A pesar de esto, el diagnóstico sigue siendo tardío, ya que los síntomas secos y aún más las manifestaciones sistémicas, suelen ser subestimados tanto por los pacientes como por el médico<sup>8</sup>. El objetivo fue caracterizar la presentación clínica y serológica y la frecuencia de manifestaciones sistémicas en una población de pacientes con Síndrome de Sjögren primario (SSp).

## Material y método

Cincuenta pacientes con SSp fueron incluidos entre enero de 2000 y agosto de 2008 asistidos en el Servicio de Reumatología del Hospital Británico de Buenos Aires. Se confeccionó un registro utilizando Microsoft Access® que incluyó variables demográficas, manifestaciones clínicas, hallazgos de laboratorio, estudios complementarios, biopsias, esquemas de tratamiento y se analizaron retrospectivamente las historias clínicas. Se consignaron manifestaciones oculares (se consideró positivo un test de Schirmer menor a 5 mm en 5 minutos, un test de rosa de bengala mayor a 4 según la clasificación de Van Bijsterveld, y un tiempo de ruptura de la película precorneal o

break-up time inferior a 10 segundos), manifestaciones orales (se consideró positivo un score de foco de Chisholm mayor o igual a un foco de 50 linfocitos en 4 mm<sup>2</sup> en la biopsia de glándula salival menor), manifestaciones musculoesqueléticas, respiratorias, cutáneas (la presencia de vasculitis se confirmó por biopsia), gastrointestinales, nefrourológicas, endocrinas, neurológicas, psiquiátricas. En el laboratorio se consignó la presencia de: Factor Reumatoideo (FR) por nefelometría  $\geq 12$  UI/ml, Anticuerpos Antinucleares (AAN)  $\geq 1/160$  detectado por inmunofluorescencia indirecta usando células HEp-2, anticuerpo anti-SS-A (Ro) y anti-SS-B (La) por ELISA. La detección de crioglobulinas séricas fue realizada por criocrito. Se determinó la presencia de paraproteínas por inmunoelectroforesis y los niveles de complemento (C3 y C4) por nefelometría. La detección de Virus de hepatitis B y C se realizó por ELISA.

El registro de datos siguió los procedimientos recomendados por el Comité de Revisión Institucional del Hospital Británico. Los intervalos de confianza (IC) fueron calculados para un valor de 95%. El test de Mann-Whitney se aplicó para las variables continuas y el  $\chi^2$  para las categóricas. Se tomó un valor de  $p < 0,05$  para indicar significancia estadística. El análisis estadístico se realizó mediante el programa Intercooled STATA 10.0.

## Resultados

De los 50 pacientes con diagnóstico clínico de SSp, 41 cumplieron con 4 o más criterios de clasificación para SS propuestos por el consenso Europeo-Americano<sup>9</sup>, todos de sexo femenino. La edad media fue  $57,85 \pm 12,42$  años (rango 26–79 años). El tiempo de evolución fue de 9,28 años (rango 0,08–24 años) desde el diagnóstico a la fecha de inclusión (Tabla 1). La biopsia de glándula salival menor se realizó en 16 pacientes y fue positiva en 12 (75%).

Treinta y cinco pacientes (85,36%; IC: 74,54 – 96,18) presentaron manifestaciones sistémicas (Tabla 2). Las más frecuentes fueron artritis no erosiva en 15 pacientes (36,58%), trastornos psiquiátricos en 17 (41,46%) siendo la depresión la más frecuente (15 pacientes), vasculitis cutánea en 10 (24,39%), 9 de tipo leucocitoclástica y una linfocítica, polineuropatía en 10 (24,39%) 5 de tipo sensitiva, 3 de tipo motora y 2 de tipo sensitivo-motora.<sup>8</sup> Menos frecuentemente se observó: fenómeno de Raynaud en 8 (17,07%), deterioro cognitivo en 4 (9,76%), enfermedad pulmonar intersticial en 2 (4,88%) en forma de neumonía

intersticial inespecífica (NSIP) y neumonía intersticial usual (UIP), compromiso renal en 2 (4,88%) caracterizado por nefritis intersticial y glomerulonefritis membranosa y lesiones desmielinizantes tipo esclerosis múltiple o “EM-like” en 1 (2,44%). Un paciente presentó una cirrosis biliar primaria posterior al inicio del SS y otra infección crónica por virus de la hepatitis B. Todos los pacientes fueron negativos para virus de la hepatitis C. La mediana de seguimiento de grupo de pacientes con manifestaciones sistémicas fue de 8 años (rango = 1-24) y de 3 años (rango = 1-10) en los pacientes sin manifestaciones sistémicas. No hubo diferencia significativa en la edad de diagnóstico entre ambos grupos. Los que presentaban manifestaciones sistémicas tenían mayor tiempo de evolución del SS ( $p = 0,01$ ).

Número de pacientes	41
Edad media	57,9 (26-79)
Tiempo de evolución	9,28 (0,08-24)
Xeroftalmía	100% (41)
Signos de ojo seco	
<i>Schirmer</i>	87,80% (36)
<i>Rosa de Bengala</i>	65,85% (27)
<i>Break-up time</i>	56,10% (23)
Xerostomía	95,12% (39)
Parotiditis recurrente	29,27% (12)
Biopsia labial positiva	75% (12/16)
FR	51,21% (21)
AAN	73,17% (30)
AAN título $\geq 1/640$	43,90% (18)
Anti-Ro/SS-A	90,24% (37)
Anti-La/SS-B	65,85% (27)
Crioglobulinemia	9,76% (4)
Antitiroideos	9,76% (4)
Hipocomplementemia	21,95% (9)
Hipergammaglobulinemia	58,54% (24)

**Tabla 1.** Datos demográficos, manifestaciones glandulares y hallazgos de laboratorio en 41 pacientes con Síndrome de Sjögren primario.

Manifestaciones sistémicas	85,36% (35)
Artritis	36,58% (15)
Xeroderma	17,07% (8)
Fenómeno de Raynaud	17,07% (8)
Vasculitis cutánea	24,39% (10)
Xerotraquea	29,27% (12)
Enfermedad pulmonar intersticial	4,88% (2)
Dismotilidad esofágica	21,95% (9)
Gastritis crónica atrófica	14,63% (6)
Colitis linfocítica	2,44% (1)
Glomerulonefritis	2,44% (1)
Nefritis intersticial	2,44% (1)
Cistitis intersticial	4,88% (2)
Deterioro cognitivo	9,76% (4)
Lesiones EM-like	2,44% (1)
Polineuropatía	24,39% (10)
Trastornos psiquiátricos	41,46% (17)
Hipotiroidismo	41,46% (17)
Tiroiditis autoinmune	9,76% (4)

**Tabla 2.** Manifestaciones sistémicas en 41 pacientes con Síndrome de Sjögren primario.

En cuanto a las manifestaciones serológicas 37 (90,24%) fueron positivos para anti-Ro/SS-A, 27 (65,85%) para anti-La/SS-B, 30 pacientes (73,17%) presentaron anticuerpos antinucleares (AAN), 21 (51,21%) fueron positivos para factor reumatoideo (FR) y 18 (43,90%) presentaron títulos de AAN superiores a 1/640. En 24 pacientes (58,54%) se observó hipergammaglobulinemia. En 9 pacientes (21,95%) se halló hipocomplementemia y en 4 (9,76%) crioglobulinemia aunque estas determinaciones solo se realizaron en aquellos con vasculitis o polineuropatía. Al comparar las características serológicas de los pacientes con y sin manifestaciones sistémicas, los primeros presentaban títulos de AAN superiores a 1/640 ( $p = 0,028$ ) y si bien hubo una tendencia a observar más frecuentemente hipocomplementemia ( $p = 0,064$ ) y crioglobulinemia ( $p = 0,083$ ), no se halló diferencia estadísticamente significativa.

## Discusión

En el SS, la respuesta inflamatoria local es el origen de mediadores solubles responsables de las manifestaciones sistémicas. La activación persistente de células B es considerada una característica principal de esta patología<sup>10</sup>. La

producción de autoanticuerpos e hipergammaglobulinemia representan el correlato serológico de este fenómeno, mientras que la vasculitis cutánea, la glomerulonefritis y el compromiso del sistema nervioso periférico o central son las manifestaciones clínicas relacionadas<sup>3</sup>. La presencia de hipocomplementemia, crioglobulinas tipo II, vasculitis cutánea, y tumefacción parotídea persistente predecirían el desarrollo de enfermedades linfoproliferativas y conllevarían un peor pronóstico<sup>11</sup>.

En esta cohorte, la frecuencia de manifestaciones sistémicas halladas (85,36%) fue mayor a la reportada en otras series<sup>3,5</sup>, y se observó en el grupo de pacientes con mayor tiempo de evolución de la enfermedad, pudiendo relacionarse a una estimulación sostenida de los linfocitos B. La mayoría (85%) de los pacientes con SS presentan AAN en el suero, siendo los patrones homogéneo y moteado los más observados<sup>12</sup>. En esta cohorte, altos títulos de AAN se asociaron a la presencia de manifestaciones sistémicas, habiendo tomado un valor de corte arbitrario  $\geq 1/640$  por presentar  $< 1\%$  de falsos positivos. Asmussen y col.<sup>13</sup> llamaron la atención sobre la asociación de títulos de AAN y la presencia de púrpura cutánea, miositis, fenómeno de Raynaud y linfopenia; mientras que otros comunicaron su presencia (a títulos  $\geq 1/100$ ) asociada a un mayor grado de infiltración linfocitaria en la biopsia salival<sup>14</sup>. Se ha observado FR aproximadamente en 50% de los pacientes con SS, similar a lo ocurrido en esta cohorte; aunque no se correlacionó con la presencia de manifestaciones sistémicas. Un mayor número de pacientes es necesario para aseverar estas observaciones.

## Conclusión

Adoptar el concepto de SS como una patología autoinmune órgano-específica que subsecuentemente se expande a enfermedad sistémica es tener una visión limitada del problema, ya que el mejor conocimiento fisiopatogénico permite relacionar la autoinmunidad con infecciones y malignidad, así como también unir la autoinmunidad órgano-específica con la autoinmunidad sistémica<sup>15</sup>. En la actualidad, debería adoptarse un abordaje multidisciplinario, enfocado no solo en las manifestaciones glandulares, sino también en las manifestaciones sistémicas y así optimizar su tratamiento.

## Bibliografía

1. Hansen A, Lipsky PE, Dorner T. Immunopathogenesis of primary Sjögren's syndrome: implications for disease management and therapy (review). *Curr Opin Rheumatol* 2005;17:558-65.
2. Gerli R, Muscat C, Giansanti M, Danieli MG, Sciuto M, Gabrielli A, et al. Quantitative assessment of salivary gland inflammatory infiltration in primary Sjögren's syndrome: its relationship to different demographic, clinical and serological features of the disorder. *Br J Rheumatol* 1997;36:969-75.
3. García-Carrasco M, Ramos-Casals M, Rosas J, Pallarés L, Calvo-Alen J, Cervera R, Font J, Ingelmo M. Primary Sjögren Syndrome: clinical and immunologic disease patterns in a cohort of 400 patients. *Medicine (Baltimore)* 2002;81:270-280.
4. Fox RI. Sjögren's syndrome (review). *Lancet* 2005;366:321-31.
5. Theander E, Andersson SI, Manthorpe R, Jacobsson LH. Proposed core set of outcome measures in patients with primary Sjögren's syndrome: 5 year follow-up. *J Rheumatol* 2005;32:109-16.
6. Ramos-Casals M, Tzioufas AG, Font J. Primary Sjögren's syndrome: new clinical and therapeutic concepts (review). *Ann Rheum Dis* 2005;64:347-54.
7. Talal N. What is Sjögren's syndrome and why is it important? *J Rheumatol* 2000;27(Sup):1.
8. Pavlidis NA, Karsh J, Moutsopoulos HM. The clinical picture of primary Sjögren's syndrome: a retrospective study. *J Rheumatol* 1982;9:685-690.
9. Vitali C, Bombardieri S, Jonsson R, Moutsopoulos HM, et al. Classification criteria for Sjögren's syndrome: a revised version of the European criteria proposed by the American-European Consensus Group. *Ann Rheum Dis* 2002;61:554-558.
10. Mitsias DI, Kapsogeorgou EK, Moutsopoulos HM. Sjögren's syndrome: why autoimmune epithelitis? *Oral Dis* 2006;12(6):523-32.
11. Ioannidis JP, Vassiliou VA, Moutsopoulos HM. Long term risk of mortality and lymphoproliferative diseases and predictive classification of primary Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum* 2002;46(3):741-7.
12. Anaya JM, Correa PA, Mantilla RD. Síndrome de Sjögren primario. Manifestaciones clínicas e inmunogenéticas. *Acta Med Colomb* 1999; 24: 127-36.
13. Asmussen K, Anderson V, Bendixen G, et al. A new model for classification of disease manifestations in primary Sjögren's syndrome. *J Intern Med* 1996; 239:475-82.
14. Shah F, Rapini RP, Arnett FC, et al. Association of labial salivary gland histopathology with clinical and serologic features of connective tissue diseases. *Arthritis Rheum* 1990; 33:1682-87.
15. Theander E, Jacobsson LTH. Relationship of Sjögren's Syndrome to Other Connective Tissue and Autoimmune Disorders. *Rheum Dis Clin N Am* 2008; 34: 935-947.