

Original

Perfil epidemiológico y clínico de pacientes con Síndrome de Sjögren del Departamento de Reumatología del Hospital de Clínicas-Proyecto Psecopy. Datos preliminares

Marcos Vázquez¹, Alexis Pineda¹, Vannia Valinotti¹, Astrid Paats¹, Rodrigo Acosta¹, Elías Rojas¹

Universidad Nacional de Asunción, Hospital de Clínicas, Departamento de Reumatología Hospital de Clínicas, San Lorenzo, Paraguay

RESUMEN

Fecha de envío

19/05/21

Fecha de aprobación

30/05/21

Palabras clavesSíndrome de sjogren
Características clínicas**Autor para****correspondencia**Correo electrónico:
proyectoss2000
@yahoo.com.ar
(M. Vázquez)

El síndrome de Sjögren es una enfermedad autoinmune sistémica caracterizada por la sequedad de mucosas y compromiso sistémico. El objetivo del presente estudio fue describir las características clínico epidemiológicas de los pacientes con Síndrome de Sjögren primario incluidos en la cohorte Psecopy que reúnan los criterios ACR/EULAR 2016 y que hayan acudido al Departamento de Reumatología del Hospital de Clínicas de San Lorenzo. Resultados: Se incluyeron 33 pacientes con Síndrome de Sjögren primario. De los cuales 31 (93,93%) pertenecían al género femenino y 2 (6,01%) al género masculino. Con una edad promedio al momento del diagnóstico de Sjögren primario de 46,12 años. Y un tiempo de duración de la enfermedad con una media de 2,10 años. Las comorbilidades más frecuentemente asociadas fueron la hipertensión arterial (21,21%) seguido del hipotiroidismo (18,18%). A estos pacientes se les realizó la biopsia salival por no cumplir criterios, en el 12,12 % de los pacientes según criterios de Chisholm y Mason, donde se encontró un focus score predominante de 3. En relación al ESSDAI se encontró un compromiso articular en 51,51 %, glandular en el 54,54 %, articular en 51,51%, pulmonar, linfadenopatía y dominio biológico en un 12,12%, hematológico y dominio constitucional en un 9,09%, cutáneo y renal en un 6,06%, sistema nervioso central y periférico en un 3,03%. Se destaca también la baja actividad de la enfermedad en un 63,63%, moderada actividad en un 21,21% y alta actividad en un 15,15% según la escala de ESSDAI. No se encontraron neoplasias.

Epidemiological and clinical profile of patients with Sjögren's Syndrome of the Rheumatology Department of the Hospital de Clínicas. Psecopy Project. Preliminary data.

ABSTRACT

KeywordsSjogren's syndrome
Clinical features

Sjögren's syndrome is a systemic autoimmune disease characterized by dry mucous membranes and systemic involvement. The aim of the present study was to describe the clinical epidemiological characteristics of patients with primary Sjögren's Syndrome included in the Psecopy cohort who meet the ACR/EULAR 2016 criteria and evaluated at the Rheumatology Department of the Hospital de Clínicas of San Lorenzo. Results: 33 patients with primary Sjögren's syndrome were included, of which 31 (93.93%) were females and 2 (6.01%) were males. The average age at the time of diagnosis of primary Sjögren's syndrome was 46.12

years. The average duration of the disease was 2.10 years. The most frequently associated comorbidities were arterial hypertension (21.21%) followed by hypothyroidism (18.18%). Salivary biopsy was performed on 12.12% of patients that did not meet Chisholm and Mason criteria, and a predominant focus score of 3 was found. In relation to ESSDAI, articular involvement was found in 51.51%, glandular in 54.54%, articular in 51.51%, pulmonary, lymphadenopathy and biological domain in 12.12%, hematological and constitutional domain in 9.09%, cutaneous and renal in 6.06%, central and peripheral nervous system in 3.03% of patients. Low disease activity was found in 63.63% of patients, while moderate and high activity was found in 21.21% and 15.15% of patients respectively, according to the ESSDAI scale. No neoplasms were found.

Corresponding author

Email:
proyectossss2000
@yahoo.com.ar
(M. Vázquez)

INTRODUCCIÓN

El síndrome de Sjögren es una patología autoinmune que compromete glándulas exocrinas, principalmente lagrimales y salivales. Puede presentarse de forma aislada (primaria) o bien asociada a otras enfermedades autoinmunitarias(secundaria)^{1,2,3}.

Su incidencia oscila entre 3 y 11 casos por 100.000 individuos, mientras que su prevalencia se encuentra entre el 0,01% y el 0,72%. Con un mayor predominio en el sexo masculino, en una relación 2 a 1, y con frecuencia oscilando entre los 30 y los 50 años^{2,3}.

La etiopatogenia es multifactorial entre los que destacan la influencia de ciertos virus como el Virus de Epstein-Barr y el virus del herpes humano 6, sumado al virus linfotrópico de linfocitos T humanos 1 (HTLV1), todos ellos presentando semejanza molecular con ciertos epítomos antigénicos en la proteína La/SSB50; los cuales pueden dar lugar a la translocación de estos dominios virales a la superficie celular provocando la inducción de autoanticuerpos⁴.

El factor genético en la patogenia se decanta en que aproximadamente el 35% de los pacientes con Síndrome de Sjögren tienen familiares con la misma enfermedad o con alguna patología autoinmune donde destaca la asociación con el HLA de clase II, como el *HLA-DR* y *HLA-DQ*⁵.

La sintomatología resalta en la sequedad de ojos y boca, descritos como síntomas sicca, los cuales se encuentran presentes en la gran mayoría de los pacientes y cuyo compromiso oral da lugar a la celeridad en la aparición de las caries. Incluso pueden afectarse otras glándulas exocrinas como las del tracto respiratorio superior, la orofaringe, dando lugar a síntomas como tos persistente o ronquera a los cuales se suman piel seca y sequedad a nivel vaginal con la consiguiente dispareunia⁵.

Un tercio de los pacientes presentan tumefacción parotídea de predominio en pacientes jóvenes⁵.

El compromiso sistémico puede observarse en aproximadamente el 50-60% de los pacientes, de los cuales manifiestan un carácter grave alrededor del 15 al 20% de los pacientes, observándose una prevalencia de linfoma del 5% en estos pacientes.

Entre los factores de riesgo para la expresión de manifestaciones graves se encuentran los bajos niveles de complemento, la hipergammaglobulinemia, la presencia de crioglobulinas, el factor reumatoide, los anticuerpos anti-Ro / SSA^{6,7}.

Entre las manifestaciones extraglandulares sobresalen la afectación pulmonar, la cual se observa en el 16% de los casos. Por otro lado, el compromiso renal se caracteriza por una infiltración del epitelio tubular por activación linfocitaria que resulta en una nefritis intersticial⁸.

Puede haber un compromiso del sistema nervioso periférico en un 10%, con mayor reporte de la de tipo sensitiva. También se afecta el sistema nervioso central en un 3% de los casos⁹.

En cuanto a su patogenia mecanismos centrados en el concepto de "epitelitis autoinmune" denotan un compromiso basado en infiltración linfocitaria a nivel epitelial, lo que ubica a las células epiteliales como reguladores de la respuesta inmune, en el rol de reclutar células linfoides, activación, diferenciación y proliferación de células inmunes^{10,11}. En el caso de la presencia de Linfoma difuso de células B grandes, las glándulas parotídeas, son el sitio más frecuente de linfomas MALT^{12,13}.

Los autoanticuerpos, pueden preceder al diagnóstico de la enfermedad. Tal es el caso de los ANA que se encuentran en más del 80%, por su parte el factor reumatoide se observa en el 50% de los pacientes^{14,15}.

Según la Liga europea contra el reumatismo (EULAR) contamos con un índice de actividad de la enfermedad o ESSDAI (*EULAR Sjögren's Syndrome Disease Activity Index*) con una puntuación que varía de 0 a 1,2 y 3 según gravedad y que incluye varios dominios, como el articular, pulmonar, glandular, nervioso, según aparatos y sistemas, a los cuales se les asigna un score de gravedad¹⁶.

OBJETIVOS

Describir las características clínico epidemiológicas de los pacientes con Síndrome de Sjögren primario incluidos en la cohorte Psecopy.

METODOLOGÍA

Es un estudio observacional, prospectivo, de corte transversal, destinado a seleccionar a pacientes con el diagnóstico de síndrome de Sjögren, que reúnan los criterios ACR/EULAR 2016 y que hayan acudido al Departamento de Reumatología del Hospital de Clínicas de San Lorenzo. Para el análisis estadístico se utilizó el sistema estadístico Microsoft Excel.

RESULTADOS

En este estudio se incluyeron 33 pacientes con Síndrome de Sjögren primario. De los cuales 31 (93,93%) pertenecían al género femenino y 2 (6,01%) al género masculino. Fig1. Con una edad promedio al momento del diagnóstico de Sjögren primario de 46,12 años. Y un tiempo de duración de la enfermedad con una media de 2,1 años. Las comorbilidades más frecuentemente asociadas fueron la hipertensión arterial (21,21%) seguido del hipotiroidismo (18,18%). A estos pacientes se les realizó la biopsia salival por no cumplir criterios, en el 12,12% de los pacientes según criterios de Chisholm y Mason, donde se encontró un focus score predominante de 3. En relación al ESSDAI se encontró un compromiso articular en 51,51%, glandular en el 54,54%, articular en 51,51%, pulmonar, linfadenopatía y dominio biológico en un 12,12%, hematológico y dominio constitucional en un 9,09%, cutáneo y renal en un 6,06%, sistema nervioso central y periférico en un 3,03%. Fig2. Se destaca también la baja actividad de la enfermedad en un 63,63%, moderada actividad en un 21,21% y alta actividad en un 15,15% según la escala de ESSDAI. No se encontraron neoplasias.

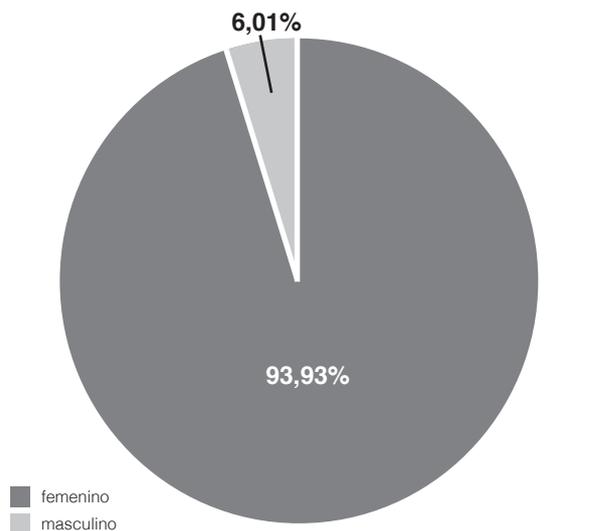


Figura 1 Distribución por sexo, pacientes cohorte con Síndrome de Sjogren. n:33

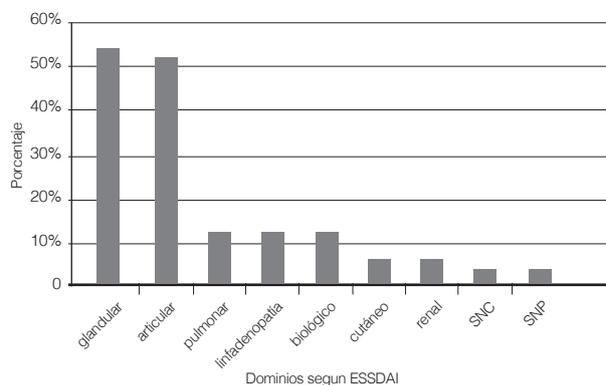


Figura 2 Distribución por dominio según escala de ESSDAI. n:33

DISCUSIÓN

El síndrome de Sjogren incluye el síndrome sicca sumado a las manifestaciones sistémicas extraglandulares. Por lo que el predominio del género femenino, así como la edad promedio al momento del diagnóstico alrededor de los 40 años, destaca en el presente estudio de manera similar a series de Ramos Casals et al. o la griega de Skopouli et al¹⁷.

Sobre las comorbilidades asociadas destacan la hipertensión, descrita en series como las de Biro et al que objetivó una prevalencia del 17% de síndrome de Sjögren en una población de 426 pacientes hipertensos. Incluso visto de forma inversa, series como las de Bartoloni et al mostraron mayor prevalencia de hipertensión e hipercolesterolemia, y con menor frecuencia se encontraron el tabaquismo, la obesidad y la diabetes mellitus. Concluyendo el mayor riesgo de eventos cerebrovasculares comparado con la población general¹⁸.

También se describió la asociación con trastornos tiroideos autoinmunes y síndrome de Sjögren que coincide con las descripciones de la literatura, con una frecuencia que oscila entre el 10 y 30% tal como lo describen varias series como las de Karsh et al, Kelly et al, Ramos Casals et al, Coll et al. Zeher et al, entre otros. Y en donde sobresale el estudio de Lazarus e Isenberg en donde el 16% de los pacientes con Síndrome de Sjögren desarrollaron hipotiroidismo. Encontrando en esta dualidad trastorno tiroideo autoinmune y Sjögren un mayor riesgo de desarrollar otras entidades autoinmunes que comprometen hígado, intestino e incluso de lupus eritematoso sistémico¹⁹.

En los casos en que las manifestaciones clínicas sumaban a favor de los criterios para el diagnóstico de dicha entidad y en donde los anticuerpos no eran concluyentes, la biopsia de glándula salival menor fue la opción; aunque siguiendo los criterios histopatológicos de Chisholm y Mason el focus score predominantemente fue de 3. Y sobre cuya línea destacan trabajos como el de Manoussakis et al. donde encontraron una relación entre los anticuerpos como el anti Ro-/SS-A, anti La/SS-B y el score histológico de la biopsia de la glándula salival menor. Como lo describe Saito et al mayor frecuencia de anticuerpos en relación a la biopsia de glándula saliva²⁰.

Incluso como describe Wise et al. en los que las biopsias con un focus score mayor a 1 tenían una mayor frecuencia de anticuerpos como el ANA, factor reumatoide, anticuerpos anti Ro/SS-A y anti La/SS-B. Destacándose la presencia de mayor infiltrado linfocitario en pacientes portadores de anticuerpos anti La/SS-B. Sumando una sólida asociación entre el grado de infiltración determinado por el focus score y la presencia de anticuerpos anti Ro 52 y La²⁰.

La actividad de la enfermedad basada en el ESSDAI (*The EULAR Sjögren's Syndrome Disease Activity Index*) encontró un predominio del componente glandular y articular, si bien también se observó afectación pulmonar incluso neurológica aunque en menor frecuencia. Es de destacar su utilidad en cuanto a la medición de actividad linfocitaria o el riesgo de linfoma. Destacándose la baja actividad en series como la de Argentina, la inglesa, la francesa, la holandesa o la finlandesa. Y en la serie brasilera se observa un 46% de pacientes con manifestaciones sistémicas al ingreso del estudio de los cuales el 61% ya habían experimentado un brote de la enfermedad^{21,22}.

La relación con el linfoma oscila alrededor del 5%, lo cual no observamos en nuestra serie. Aunque existen elementos clínico laboratoriales que pueden sostener

dicha relación tal es el caso de la presencia de hipertrofia parotídea, vasculitis cutánea, o la aparición de crioglobulinemias, consumo de complementos, gammapatía monoclonal²³.

CONCLUSIÓN

Los datos presentados son los preliminares de la cohorte Psecopy que se encuentra en curso actualmente. En el presente trabajo describimos a la forma primaria y en donde primó el género femenino, así como también el compromiso glandular y articular seguido de otros dominios extraglandulares como el pulmonar, linfadenopatía, biológico, hematológico. Se destaca también la baja actividad de la enfermedad en un 63,63%, moderada actividad en un 21,21% y alta actividad en un 15,15% según la escala de ESSDAI. No se encontraron neoplasias.

BIBLIOGRAFÍA

1. Kvarnström, M., Ottosson, V., Nordmark, B., Wahren-Herlenius, M. Incident cases of primary Sjögren syndrome during a 5-year period in Stockholm County: a descriptive study of the patients and their characteristics. *Scandinavian journal of rheumatology*. 2015; 44(2), 135–142. <https://doi.org/10.3109/03009742.2014.931457>
2. Weng, M. Y., Huang, Y. T., Liu, M. F., Lu, T. H. (2011). Incidence and mortality of treated primary Sjogren: syndrome in Taiwan: a population-based study. *The Journal of rheumatology*. 2011; 38(4), 706–708.
3. Maldini, C., Seror, R., Fain, O., Dhote, R., Amoura, Z., De Bandt, M. et al.; Epidemiology of primary Sjögren syndrome in a French multiracial/multiethnic area. *Arthritis care & research*. 2014; 66(3), 454–463.
4. Nakamura H, Takahashi Y, Yamamoto-Fukuda T. Direct infection of primary salivary gland epithelial cells by human T lymphotropic virus type I in patients with Sjögren syndrome. *Arthritis Rheumatol*. 2015;67(4):1096-1106.
5. Reveille, J. D., Wilson, R. W., Provost, T. T., Bias, W. B., Arnett, F. C. Primary Sjögren syndrome and other autoimmune diseases in families. Prevalence and immunogenetic studies in six kindreds. *Annals of internal medicine*. 1984;101(6), 748–756.
6. Quartuccio, L., Isola, M., Corazza, L., Ramos-Casals, M., Retamozo, S., Ragab, G. M. et al. Validation of the classification criteria for cryoglobulinaemic vasculitis. *Rheumatology (Oxford, England)*. 2014; 53(12), 2209–2213.
7. Retamozo, S., Gheithasi, H., Quartuccio, L., Kostov, B., Corazza, L., Bové, A., Sisó-Almirall, A., et al. Cryoglobulinaemic vasculitis at diagnosis predicts mortality in primary Sjögren syndrome: analysis of 515 patients. *Rheumatology (Oxford, England)*. 2016; 55(8), 1443–1451.
8. Ramos-Casals, M., Solans, R., Rosas, J., Camps, M. T., Gil, A., Del Pino-Montes, J., et al. Primary Sjögren syndrome in Spain: clinical and immunologic expression in 1010 patients. *Medicine*. 2008; 87(4), 210–219.
9. Ramos-Casals, M., Tzioufas, A. G., Font, J. Primary Sjögren syndrome: new clinical and therapeutic concepts. *Annals of the rheumatic diseases*. 2005; 64(3), 347–354.

10. Kyriakidis, N. C., Kapsogeorgou, E. K., Gourzi, V. C., Konsta, O. D., Baltatzis, G. E., Tzioufas, A. G. Toll-like receptor 3 stimulation promotes Ro52/TRIM21 synthesis and nuclear redistribution in salivary gland epithelial cells, partially via type I interferon pathway. *Clinical and experimental immunology*. 2014; 178(3), 548–560.
11. Hall, J. C., Casciola-Rosen, L., Berger, A. E., Kapsogeorgou, E. K., Cheadle, C., Tzioufas, A. G., et al. Precise probes of type II interferon activity define the origin of interferon signatures in target tissues in rheumatic diseases. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2012; 109(43), 17609–17614.
12. Nocturne, G., Maritte, X. Sjögren Syndrome-associated lymphomas: an update on pathogenesis and management. *British journal of haematology*. 2015; 168(3), 317–327.
13. Nocturne, G., Boudaoud, S., Miceli-Richard, C., Viengchareun, S., Lazure, T., Nititham, J., et al. Germline and somatic genetic variations of TNFAIP3 in lymphoma complicating primary Sjogren syndrome. 2013; *Blood*, 122(25), 4068–4076.
14. Fabini, G., Rutjes, S. A., Zimmermann, C., Pruijn, G. J., Steiner, G. Analysis of the molecular composition of Ro ribonucleoprotein complexes. Identification of novel Y RNA-binding proteins. *European journal of biochemistry*. 2000; 267(9), 2778–2789.
15. Mekinian, A., Nicaise-Roland, P., Chollet-Martin, S., Fain, O., & Crestani, B. (2013). Anti-SSA Ro52/Ro60 antibody testing by immunodot could help the diagnosis of Sjogren syndrome in the absence of anti-SSA/SSB antibodies by ELISA. *Rheumatology*. 2013; 52(12), 2223–2228.
16. Seror, R., Ravaud, P., Bowman, S. J., Baron, G., Tzioufas, A., Theander, E. EULAR Sjogren syndrome disease activity index: development of a consensus systemic disease activity index for primary Sjogren syndrome. *Annals of the rheumatic diseases*. 2010; 69(6), 1103–1109.
17. Skopouli, F. N., Barbatis, C., Moutsopoulos, H. M. Liver involvement in primary Sjögren syndrome. *British journal of rheumatology*. 1994; 33(8), 745–748.
18. Bartoloni, E., Baldini, C., Schillaci, G., Quartuccio, L., Priori, R., Carubbi, F., et al. Cardiovascular disease risk burden in primary Sjögren syndrome: results of a population-based multicentre cohort study. *Journal of internal medicine*. 2015; 278(2), 185–192.
19. Lazarus, M. N., & Isenberg, D. A. Development of additional autoimmune diseases in a population of patients with primary Sjögren syndrome. *Annals of the rheumatic diseases*. 2005; 64(7), 1062–1064.
20. Saito, T., Fukuda, H., Arisue, M., Matsuda, A., Shindoh, M., Amemiya, et al. Relationship between sialographic findings of parotid glands and histopathologic finding of labial glands in Sjögren syndrome. Relation to clinical and immunologic findings. *Oral surgery, oral medicine, and oral pathology*. 1991; 72(6), 675–680.
21. Bowman, S. J., Pillemer, S., Jonsson, R., Asmussen, K., Vitali, C., Manthorpe, R., et al. Contributors to and participants at the workshop. Revisiting Sjögren syndrome in the new millennium: perspectives on assessment and outcome measures. Report of a workshop held on 23 March 2000 at Oxford, UK. *Rheumatology (Oxford, England)*. 2001; 40(10), 1180–1188.
22. Seror, R., Gottenberg, J. E., Devauchelle-Pensec, V., Dubost, J. J., Le Guern, V., et al. Assessment of systemic disease activity is complementary to assessment of patients symptoms in primary Sjogren syndrome. *Ann Rheum Dis*. 2011; 70(Suppl 3), 505.
23. Theander, E., Vasaitis, L., Baecklund, E., Nordmark, G., Warfvinge, G., Liedholm, R., et al. Lymphoid organisation in labial salivary gland biopsies is a possible predictor for the development of malignant lymphoma in primary Sjögren syndrome. *Annals of the rheumatic diseases*. 2011; 70(8), 1363–1368.