



Original breve

## Frecuencia de manifestaciones sistémicas en pacientes con síndrome de Sjögren primario en Argentina

Federico Zazzetti<sup>a,\*</sup>, Mariano Adolfo Rivero<sup>a</sup>, Damián Elvio Duarte Noé<sup>a</sup>, Alberto Gallacher<sup>a</sup>, Amalia Schiel<sup>b</sup>, Marina Claudia Khoury<sup>c</sup>, Hugo Armando Laborde<sup>a</sup> y Juan Carlos Barreira<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Reumatología, Buenos Aires, Argentina

<sup>b</sup> Sección Laboratorio de Inmunología, Buenos Aires, Argentina

<sup>c</sup> Departamento de Estadística, Hospital Británico de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina

### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

#### Historia del artículo:

Recibido el 13 de julio de 2009

Aceptado el 14 de enero de 2010

On-line el 13 de mayo de 2010

#### Palabras clave:

Síndrome de Sjögren

Autoinmunidad

Enfermedades del tejido conectivo

Xerostomía

### RESUMEN

Del 20–71% de los pacientes con síndrome de Sjögren (SS) desarrolla manifestaciones sistémicas. **Objetivos:** El objetivo fue evaluar las características clínicoserológicas y frecuencia de manifestaciones sistémicas en pacientes con SS primario. **Material y métodos:** Estudio retrospectivo con revisión de historias clínicas de pacientes con Sd de Sjögren primario visitados en el Hospital Británico de Buenos Aires en el período desde Enero de 2000 a Agosto de 2008.

**Resultados:** Se incluyeron 41 paciente que cumplían criterios de clasificación Europeoamericanos 2002 para SS, 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 tres (80,49%) presentaron manifestaciones sistémicas. Las más frecuentes fueron artritis, vasculitis cutánea y polineuropatía. Este grupo presentó más frecuentemente títulos de AAN  $\geq 1/640$  e hipocomplementemia; aunque no estadísticamente significativas. La frecuencia de manifestaciones sistémicas halladas fue mayor a la reportada en otras series. **Conclusiones:** Un abordaje multidisciplinario enfocado en las manifestaciones sistémicas debería ser el nuevo estándar para el manejo del SS.

© 2009 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

## Frequency of systemic manifestations in patients with primary Sjögren's syndrome in Argentina

### ABSTRACT

Twenty to 71% of patients with Sjögren's syndrome (SS) will develop systemic manifestations. **Objective:** to characterize the clinical-serological presentation and the frequency of systemic manifestations in patients with primary SS. **Methods:** Retrospective study including patients with SS visited in "Hospital Británico de Buenos Aires" during the period from January 2000 to August 2008.

**Results:** Forty-one patients fulfilled the 2002 American-European classification criteria for SS. 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-three (80,49%) developed systemic manifestations. The most frequent were arthritis, cutaneous vasculitis and polyneuropathy. This group featured more frequently ANA titles  $\geq 1/640$  and hypocomplementemia; although no statistical significance was found. The frequency of systemic manifestations found was greater than reported in the literature. **Conclusions:** A multidisciplinary approach focusing also on systemic manifestations should be the new standard for management of SS.

© 2009 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

### 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 y puede

expresarse clínicamente de formas diferentes<sup>1–3</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 20–71% de los pacientes desarrollan manifestaciones sistémicas<sup>3,5</sup>; estas, definidas como compromiso de órganos y tejidos no exocrinos, presentes en un considerable número de pacientes<sup>6</sup>; incluyen manifestaciones musculoesqueléticas,

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: reumatologia@hbritanico.com.ar (F. Zazzetti).

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 las manifestaciones sistémicas suelen ser subestimadas 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.

## Material y métodos

Pacientes con síndrome de Sjögren primario fueron incluidos entre enero de 2000 y agosto de 2008 asistidos en el servicio de reumatología del Hospital Británico de Buenos Aires. Se revisaron retrospectivamente según un protocolo predefinido las historias clínicas y se registraron datos de variables demográficas y datos clínicos.

Se registraron manifestaciones oculares como xeroftalmía (si el paciente refería sensación de arenilla o sequedad ocular en los últimos 3 meses o la necesidad de utilizar gotas oftálmicas al menos 3 veces al día); se consideró que el paciente presentaba signos de ojo seco cuando presentaba al menos uno de los siguientes: prueba de Schirmer menor a 5 mm en 5 min, prueba de rosa de bengala mayor a 4 según la clasificación de Van Bijsterveld, y/o tiempo de ruptura de la película precorneal o «break-up time» inferior a 10 s.

Se consideró xerostomía cuando el paciente refería sensación de boca seca en los últimos 3 meses, inflamación persistente de glándulas salivales o la necesidad de beber abundante cantidad de líquidos al comer. La sialometría, sialografía y gammagrafía parotídea no se realizan de forma frecuente en nuestro medio por lo que no fueron tenidas en cuenta.

La biopsia labial de glándula salival menor se consideró positiva con un score de Chisholm mayor o igual a un foco (grados 3-4) de 50 linfocitos en 4 mm<sup>2</sup>.

Se registraron manifestaciones debidas al SS; entre ellas la presencia de xeroderma (sequedad de piel); artritis (definida como sinovitis no erosiva constatado por un médico); fenómeno de Raynaud (definido como la presencia de cambios en la coloración en lechos vasculares distales caracterizado por palidez y/o cianosis más eritema); vasculitis cutánea (confirmada por biopsia de piel en todos los casos); xerotràquea (definida como tos seca de al menos 3 meses de evolución); compromiso pulmonar intersticial (caracterizado por TAC de alta resolución evaluada por un neumólogo especialista en intersticiopatías); gastritis crónica atrófica o colitis linfocítica (evaluadas por biopsia mediante videoendoscopia digestiva); xerovagina (caracterizada por sequedad de mucosa vaginal o dispareunia debida a estar evaluada por ginecólogo); cistitis intersticial (evaluada por cistoscopia); compromiso renal (evaluado mediante biopsia renal por punción guiada por tomografía); compromiso orgánico de SNC (evaluado mediante RM de cerebro con angioresonancia) y periférico (evaluado mediante electromiografía y potenciales evocados somatosensitivos).

Se registraron además datos clínicos asociados pero no directamente debidos al SS como compromiso psiquiátrico, deterioro cognitivo y endocrinopatías.

En el laboratorio se consignó la presencia de: factor reumatoide por nefelometría positivo a un valor  $\geq 12$  UI/ml, Ac antinucleares (AAN) positivos a un título  $\geq 1/160$  detectado por inmunofluorescencia indirecta usando células HEp-2, Ac anti-SS-A (Ro) y anti-SS-B (La) por ELISA con un valor de corte positivo

$\geq 12$  UI/ml. 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) se determinaron por nefelometría. La detección de VHB y VHC se realizó por ELISA.

El registro de datos siguió los procedimientos recomendados por el comité de revisión institucional del Hospital Británico. Para la edad los resultados se informan como media  $\pm$  DE. Los IC fueron calculados para un valor de 95%. La prueba de de Mann-Whitney se aplicó para las variables continuas y el  $\chi^2$  o prueba exacta de Fisher 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

Se analizaron 41 pacientes que cumplieron con 4 o más criterios de clasificación para SS propuestos por el consenso Europeoamericano<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) del diagnóstico a la fecha

**Tabla 1**

Manifestaciones glandulares y hallazgos de laboratorio en 41 pacientes con síndrome de Sjögren primario

Manifestaciones	n (%)
Xeroftalmía	41 (100)
Prueba de Schirmer	87,80% (36)
Rosa de Bengala	65,85% (27)
Tiempo de ruptura	56,10% (23)
Xerostomía	95,12% (39)
Sialoadenitis recurrente	29,27% (12)
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)
Hipocomplementemia	21,95% (9)
Hipergammaglobulinemia	58,54% (24)

AAN: anticuerpos antinucleares; FR: factor reumatoide.

**Tabla 2**

Manifestaciones sistémicas y trastornos asociados en 41 pacientes con síndrome de Sjögren primario

Manifestaciones sistémicas	n (%)
Total	33 (80,49)
Artritis	15 (36,58)
Xeroderma	8 (17,07)
Fenómeno de Raynaud	8 (17,07)
Vasculitis cutánea	10 (24,39)
Xerotràquea	12 (29,27)
Enfermedad pulmonar intersticial	2 (4,88)
Dismotilidad esofágica	9 (21,95)
Gastritis crónica atrófica	6 (14,63)
Colitis linfocítica	1 (2,44)
Glomerulonefritis	1 (2,44)
Nefritis intersticial	1 (2,44)
Cistitis intersticial	2 (4,88)
Deterioro cognitivo	4 (9,76)
Lesiones tipo EM	1 (2,44)
Polineuropatía	10 (24,39)
Trastornos psiquiátricos	17 (41,46)
Hipotiroidismo	17 (41,46)
Tiroiditis autoinmune	4 (9,76)

EM: esclerosis múltiple.

**Tabla 3**

Comparación entre pacientes con manifestaciones sistémicas y sin manifestaciones sistémicas en 41 pacientes con síndrome de Sjögren primario

Características	Grupo con manifestaciones sistémicas (n=33)	Grupo sin manifestaciones sistémicas (n=8)	Significación
Edad al diagnóstico	49,71 ± 13	52,57 ± 13	p=0,53
Mediana del tiempo de evolución	7,5 años (rango=1-24)	4 años (rango=1-22)	p=0,29
AAN positivos	25 (75,76%)	5 (62,50%)	p=0,44
Títulos ≥ 640	16/25	1/5	p=0,07
Anti-Ro/SS-A	29 (87,88%)	8 (100%)	p=0,30
Anti-La/SS-B	22 (66,67%)	5 (62,50%)	p=0,56
FR	17 (51,51%)	4 (50%)	p=0,62
Hipergammaglobulinemia	20 (60,61%)	4 (50%)	p=0,58
Hipocomplementemia	9 (27,27%)	0	p=0,09
Crioglobulinemia	4 (12,12%)	0	p=0,30

AAN: anticuerpos antinucleares; FR: factor reumatoide.

de inclusión. La biopsia de glándula salival menor se realizó en 16 pacientes y fue positiva en 12 (75%). El puntaje de foco de linfocitos fue grado 4 en 7 pacientes y grado 3 en 5 pacientes. El valor del puntaje de foco no varió significativamente según la presencia de manifestaciones sistémicas. En la tabla 1 se presentan las manifestaciones glandulares y de laboratorio.

Treinta y tres pacientes (80,49%; IC: 65,13-91,18) presentaron manifestaciones sistémicas. Algunos presentaron más de una manifestación. Las más frecuentes fueron: artritis no erosiva en 15 pacientes (36,58%); xerotràquea en 12 (29,27%); 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 sensitivomotora. Menos frecuentemente se observó: fenómeno de Raynaud en 8 (17,07%); xerovagina en 8 (17,07%); enfermedad pulmonar intersticial en 2 (4,88%), en forma de neumonía intersticial inespecífica y neumonía intersticial usual; compromiso renal en 2 (4,88%), caracterizado por nefritis intersticial y glomerulonefritis membranosa respectivamente; cistitis intersticial en 1 (2,44%); colitis linfocítica en 1 (2,44%); compromiso de sistema nervioso periférico en forma de polirradiculoneuritis en 2 (4,88%) y mononeuritis múltiple en 1 (2,44%); y compromiso de SNC caracterizado por lesiones desmielinizantes tipo esclerosis múltiple en la RMen 1 (2,44%), como se detalla en la tabla 2.

En cuanto a las manifestaciones serológicas 37 (90,24%) fueron positivos para los Ac anti-Ro/SS-A; 27 (65,85%) para anti-La/SS-B; 30 pacientes (73,17%) presentaron AAN y en 26/30 el patrón fue moteado; 21 pacientes (51,21%) fueron positivos para factor reumatoide y 18 (43,90%) presentaron títulos de AAN ≥ 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 caso de vasculitis cutánea o compromiso del sistema nervioso. En 4 pacientes (9,76%) se detectaron Ac anticardiolipina positivos pero ninguno presentó eventos trombóticos asociados. Ningún paciente desarrolló enfermedad linfoproliferativa o formas monoclonales.

Todos los pacientes fueron negativos para VHC y uno presentó VHB un año y 2 meses posteriores al diagnóstico de SS.

En la tabla 3 se presenta la comparación entre pacientes con manifestaciones sistémicas y sin manifestaciones sistémicas.

Como hallazgo se registró la presencia de trastornos psiquiátricos en 17 pacientes (41,46%), siendo la depresión la más frecuente (15 pacientes), y en 4 casos (9,76%) se observó deterioro cognitivo. También se registraron alteraciones endocrinas, entre estas hubo 17 pacientes (41,46%) con hipotiroidismo, 4 pacientes (9,76%) con tiroiditis autoinmune y 2 (4,88%) con DM. Una paciente presentó una cirrosis biliar primaria 2 años posterior al diagnóstico de SS.

## 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 autoAc e hipergammaglobulinemia representan la correlación serológica de este fenómeno, mientras que la vasculitis cutánea, el compromiso renal y el compromiso del sistema nervioso son las manifestaciones clínicas relacionadas<sup>3</sup>. La presencia de hipocomplementemia, crioglobulinas tipo II, vasculitis cutánea y tumefacción parotídea persistente predeceían el desarrollo de enfermedades linfoproliferativas y conllevarían un peor pronóstico<sup>11</sup>. Adoptar el concepto de SS como una patología autoinmune órganoespecífica que subsecuentemente se expande a enfermedad sistémica es tener una visión limitada del problema<sup>12</sup>.

En esta serie de casos la frecuencia de manifestaciones sistémicas halladas (80,49%) fue mayor a la reportada en otras series<sup>3,5,13,14</sup> y, aunque no alcanzó significación estadística, 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 de los pacientes con SS presenta AAN en el suero, siendo el patrón moteado el más observado<sup>15</sup> al igual que en nuestra población. En esta serie, los pacientes con manifestaciones sistémicas presentaron más frecuentemente títulos superiores a 1/640. Títulos altos de AAN podrían asociarse a la presencia de manifestaciones sistémicas. Ramos-Casals et al<sup>13</sup>, al igual que Asmussen et al<sup>14</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 ≥ 1/100) asociada a un mayor grado de infiltración linfocitaria en la biopsia salival<sup>16</sup>. La mayoría de las manifestaciones sistémicas mencionadas tienen valor pronóstico y no están incluidas entre los criterios diagnósticos de 2002.

En nuestra serie hubo una tendencia a observar más frecuentemente hipocomplementemia en el grupo con compromiso sistémico pero la diferencia fue estadísticamente no significativa. Se ha observado factor reumatoide aproximadamente en 50% de los pacientes con SS, similar a lo ocurrido en esta serie; aunque su presencia no se asoció con la presencia de manifestaciones sistémicas.

La principal limitación del presente estudio es que los datos fueron tomados retrospectivamente. Es posible que en una serie prospectiva algunas manifestaciones sistémicas se hubieran podido considerar como debidas a causas diferentes al SS y el escaso número de la serie posiblemente haya dado por resultado una potencia insuficiente para detectar diferencias entre los grupos para algunas variables.

En síntesis, se presenta una serie de pacientes con síndrome de Sjögren que presentaron alta frecuencia de manifestaciones sistémicas lo que apoya la hipótesis de una enfermedad sistémica más que órganoespecífica. Si bien se observaron algunas manifestaciones serológicas más frecuentemente en el grupo de pacientes con manifestaciones sistémicas, se requiere un mayor número de pacientes para evaluar estas asociaciones. 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.

### Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

### Bibliografía

- 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.
- 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.
- García-Carrasco M, Ramos-Casals M, Rosas J, Pallarés L, Calvo-Alen J, Cervera R, et al. Primary Sjögren Syndrome: clinical and immunologic disease patterns in a cohort of 400 patients. *Medicine (Baltimore).* 2002;81:270–80.
- Fox RI. Sjögren's syndrome (review). *Lancet.* 2005;366:321–31.
- 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.
- Ramos-Casals M, Tzioufas AG, Font J. Primary Sjögren's syndrome: new clinical and therapeutic concepts (review). *Ann Rheum Dis.* 2005;64:347–54.
- Talal N. What is Sjögren's syndrome and why is it important? *J Rheumatol.* 2000;27(Suppl 61):1–3.
- Pavlidis NA, Karsh J, Moutsopoulos HM. The clinical picture of primary Sjögren's syndrome: a retrospective study. *J Rheumatol.* 1982;9:685–90.
- Vitali C, Bombardieri S, Jonsson R, Moutsopoulos HM, Alexander EL, Carsons SE, et al., European Study Group on classification criteria for Sjögren's syndrome. Classification criteria for Sjögren's syndrome: a revised version of the European criteria proposed by the American-European Consensus Group. *Ann Rheum Dis.* 2002;61:554–8.
- Mitsias DI, Kapsogeorgou EK, Moutsopoulos HM. Sjögren's syndrome: why autoimmune epithelitis? *Oral Dis.* 2006;12:523–32.
- 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;46:741–7.
- 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.
- Ramos-Casals M, Solans R, Rosas J, Camps MT, Gil A, Del Pino-Montes J, et al. Primary Sjögren Syndrome in Spain: clinical and immunologic expression in 1010 patients. *Medicine (Baltimore).* 2008;87:210–9.
- Asmussen K, Anderson V, Bendixen G, Schiødt M, Oxholm P. A new model for classification of disease manifestations in primary Sjögren's syndrome: evaluation in a retrospective long-term study. *J Intern Med.* 1996;239:475–82.
- Anaya JM, Correa PA, Mantilla RD. Síndrome de Sjögren primario. Manifestaciones clínicas e inmunogenéticas. *Acta Med Colomb.* 1999;24:127–36.
- Shah F, Rapini RP, Arnett FC, Warner NB, Smith CA. Association of labial salivary gland histopathology with clinical and serologic features of connective tissue diseases. *Arthritis Rheum.* 1990;33:1682–7.