

Síndrome de Sjögren

– Enfermedad autoinmune sistémica –

Dres. Victoria Altieri*, Mónica Barrera*, Gabriel Maciel**,
Jorge Facal***, Sandra Consani****, Luisa Servioli*****

Policlínica de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas, Clínica Médica "1", Hospital Maciel
Facultad de Medicina. Universidad de la República. Montevideo, Uruguay

Resumen: El Síndrome de Sjögren es una enfermedad autoinmune caracterizada por sequedad bucal y ocular, aunque puede comprometer múltiples órganos lo que le otorga su carácter de enfermedad sistémica. Puede presentarse aislado (Síndrome de Sjögren primario) o junto con otras enfermedades autoinmunes (Síndrome de Sjögren asociado).

Una cuidadosa historia clínica permite descartar otras causas de síntomas secos y realizar un correcto balance lesional. El presente artículo brinda elementos para la orientación diagnóstica, solicitud de exámenes complementarios y pautas terapéuticas.

Palabras clave: síndrome seco, xeroftalmía, xerostomía, síndrome de Sjögren

Abstract: Sjögren's Syndrome is an autoimmune disease characterized by dry eyes and mouth but may involve multiple organs which gives it its character of systemic disease. It can occur isolated (primary Sjögren Syndrome) or in conjunction other autoimmune diseases (Sjögren's Syndrome associated).

A careful history can rule out other causes of dry symptoms and establish a correct lesional balance.

This article provides guidance for clinical diagnosis, ordering of complementary tests and treatment regimen advice.

Key words: Sicca syndrome, xerophthalmia, xerostomia, Sjögren syndrome

Introducción

El síndrome seco se define por la presencia de sequedad de ojos y boca (xeroftalmía y xerostomía, respectivamente). Muchas veces es manifestación del Síndrome de Sjögren (SS), enfermedad autoinmune sistémica caracterizada por disfunción de las glándulas de secreción exócrina con sequedad de las principales superficies mucosas como boca, ojos, nariz, faringe, laringe y vagina. Cuando los síntomas secos se presentan en una persona previamente sana, el síndrome se

clasifica como Sjögren primario, mientras que cuando coexiste con alguna enfermedad autoinmune sistémica se denomina Sjögren asociado (60% aproximadamente de los casos) ⁽¹⁾.

Si bien los síntomas secos son un motivo frecuente de consulta, el SS primario, con frecuencia, es sub diagnosticado o mal diagnosticado. Constituye posiblemente la enfermedad autoinmune más frecuente, con una prevalencia entre 0,5% y 2%. Predomina en el sexo femenino (9 a 1) y en edad media de la vida (40-50 años) ^(1,2).

El médico debe plantear recién el diagnóstico de Sjögren después de descartar otras causas más frecuentes de síndrome seco.

Orientación etiológica en el síndrome seco

La xerostomía y xeroftalmía pueden deberse a múltiples causas: inflamatorias y no inflamatorias ⁽³⁾.

* Postgrado de Medicina Interna

** Médico Internista. Reumatólogo.

Profesor Agregado de Clínica Médica 1

*** Médico Internista. Infectólogo.

Profesor Titular de Clínica Médica 1

**** Médico Internista.

Profesor Adjunto de Clínica Médica 3

***** Médico Internista. Reumatólogo.

Profesor Adjunto de Clínica Médica 1

Causas inflamatorias

Se establecen varios grupos para entender mejor las enfermedades responsables:

- **Enfermedades autoinmunes sistémicas:** SS primario, Artritis Reumatoide, Lupus Eritematoso Sistémico, Esclerosis sistémica.
- **Enfermedades autoinmunes órgano específicas:** Tiroiditis de Hashimoto, Hepatitis autoinmune.
- **Enfermedades infecciosas virales:** hepatitis C (VHC), hepatitis B (VHB), virus de inmunodeficiencia humana (VIH), Epstein Barr (VEB), citomegalovirus (CMV).

Las infecciones por VHC y VIH pueden presentar síndrome seco en diferentes fases de la enfermedad. En la histopatología se describe una sialoadenitis focal, pero con características diferentes a las encontradas en pacientes con SS.

Causas no inflamatorias

- **Fármacos.** Diferentes fármacos de uso frecuente pueden provocar como efectos adversos síntomas secos. Se destacan los antihistamínicos, diuréticos, antidepresivos, benzodiazepinas, etc. (2). (Ver tabla 1).
- **Hipovitaminosis A, atrofia de glándula lacrimal y traumatismos oculares** son causa de xeroftalmía.
- **Diabetes mellitus.** Los pacientes con mal control metabólico pueden presentar xerostomía por des-

Drogas y otras sustancias que pueden disminuir la secreción lacrimal y salival

Efecto marcado
<ul style="list-style-type: none"> • Atropina • Antihistamínicos anticolinérgicos • Antidepresivos (amitriptilina, IMAOs) • Neurolépticos • Morfina y derivados • Antiarrítmicos clase A (disopiramida) • Drogas sicoterápicas • Tabaco • Extasis • Marihuana • Cocaína
Efecto moderado
<ul style="list-style-type: none"> • Betabloqueantes • Alfabloqueantes • Calcioantagonistas • Benzodiazepinas • Inhibidores de la recaptación de la serotonina • Antihistamínicos anti H1 • Diuréticos • Algunos anti-retrovirales

Modificado de: Tzioufas AG, Mavragani CP, Mariette X. Sjögren's Syndrome and lympho-proliferation in autoimmune diseases (4).

Tabla 1

trucción progresiva del parénquima glandular. Otro mecanismo podría ser la afectación vascular y la neuropatía diabética.

- **Radio y poliquimioterapia (PQT).** La radioterapia en cabeza y cuello puede afectar a las glándulas salivales. Este daño es consecuencia de la destrucción de las células acinares con atrofia y fibrosis glandular. El grado de alteración está relacionado con el factor dosis-volumen-tiempo de exposición a las radiaciones y con la edad del paciente. Las glándulas más sensibles en orden decreciente son: parótidas, submandibulares, sublinguales y glándulas menores. La quimioterapia puede también producir cambios en la salivación, modificando la composición de la saliva y/o disminuyendo ligeramente la producción. Estas alteraciones son usualmente transitorias y menos severas que las determinadas por la radioterapia, pero los efectos son más pronunciados cuando se realiza un tratamiento combinado.

Clínica del Síndrome de Sjögren

Anamnesis

La xeroftalmía o sequedad ocular, se puede manifestar por sensación de arenilla en los ojos, falta de lagrimeo, parpadeo excesivo, hipersensibilidad a la luz, intolerancia a los lentes de contacto y úlceras de córnea a repetición.

La xerostomía se define como la disminución del flujo salival. Se puede presentar con sequedad bucal (Ver Fig. 1), necesidad de ingesta frecuente de líquidos, adhesión de los alimentos a la mucosa, disfagia, halitosis, intolerancia para alimentos ácidos, enfermedad periodontal, caries e incluso candidiasis oral.

La xerostomía y/o xeroftalmía deben estar presentes por un período de al menos 3 meses para poder considerarlos elementos de orientación diagnóstica. La xeroftalmía está presente con menor frecuencia que la xerostomía (1).

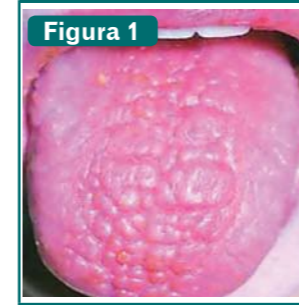
Pueden coexistir otros síntomas secos por compromiso de otras mucosas como sequedad nasal, ronquera, tos seca y en mujeres prurito, irritación vaginal y dispareunia.

El SS es una enfermedad sistémica, y por tanto, pueden existir numerosas manifestaciones sistémicas que contribuyen a la dificultad diagnóstica.

Las manifestaciones sistémicas se subdividen en **no viscerales** (piel, artralgias, mialgias) y **viscerales** (pulmón, corazón, riñón, gastrointestinal, endócrino, sistema nervioso central y periférico).

El compromiso dermatológico más frecuente es la sequedad de piel, presente en 55% de los casos. Más de

Xerostomía en un paciente con de síndrome de Sjögren



Hipertrofia parotídea en un paciente con síndrome de Sjögren



10% de los pacientes refieren rash cutáneo, mientras que 18% puede presentar sensación urente (1).

La fatiga es un síntoma general que se presenta con elevada frecuencia (70-80%). Muchos pacientes señalan que los afecta más que los síntomas secos y determina mala calidad de vida y repercusión a nivel laboral (5).

Algunos pacientes, sobre todo los más jóvenes, pueden presentar febrícula. Otros síntomas inespecíficos como trastornos del sueño, depresión y/o ansiedad también pueden estar presentes (2).

El compromiso articular es típicamente una artropatía intermitente poliarticular, que afecta primariamente pequeñas articulaciones; en ocasiones, con distribución asimétrica. Las artralgias están presentes en hasta 53% de los pacientes y el 22% puede presentar mialgias (1,2,6).

El compromiso pulmonar no es clínicamente significativo en estos pacientes. El síntoma respiratorio más frecuente es la tos seca secundaria a xero tráquea.

Los pacientes con Sjögren pueden tener compromiso en cualquier sector del tracto gastrointestinal, pudiendo presentar síntomas secundarios a malabsorción o disfagia por trastornos en la motilidad esofágica.

Una de las manifestaciones sistémicas más frecuentes es la neurológica, puede comprometer nervios craneanos o periféricos y en forma menos frecuente, el sistema nervioso central. La neuropatía periférica, primariamente sensitiva, puede ser la presentación inicial en el Sjögren en 5% de los pacientes (1).

Los antecedentes personales y familiares son importantes para la orientación etiológica, como por ejemplo, medicación, radioterapia, historia familiar o personal de enfermedades reumáticas o síntomas que orienten a enfermedades autoinmunes sistémicas u órgano específicas como las ya señaladas.

Examen físico

El SS puede asociar episodios de inflamación de glándulas salivares, parótida (Ver Fig. 2) y/o submaxilares en cerca del 30% de los casos (2). Se debe realizar la palpación bimanual de las glándulas para determinar sus características: tamaño, consistencia (blanda, firme, dura, nodular, difusa, fluctuante, etc.) y si existe dolor. Se debe buscar la existencia de hipertrofia de glándulas lacrimales, que puede estar presente en algunos pacientes.

A nivel labial se busca la existencia de sequedad, fisuras, eritema, ulceración, inflamación, queilitis angular. En la boca se examinan la mucosa labial, bucal, paladar blando y duro, mucosa gingival, lengua y piso de la boca. Se puede secar con un trozo de gasa el piso de la boca y se determina si reaparece saliva proveniente de las glándulas submaxilares y sublinguales. También se puede explorar la salida de saliva por los conductos de Stenon hacia la cavidad oral luego de exprimir las parótidas. Se debe consignar las características de la saliva, clara, turbia o espesa. La lesión oral más frecuente es la candidiasis eritematosa (7).

Se debe también explorar la articulación témporo-maxilar, que puede verse afectada por la acción repetitiva de masticar chicle para estimular la producción de saliva. Los dientes pueden presentar caries activas, recurrentes o incipientes, así como erosiones (químicas).

A nivel cutáneo se detallará si existe eritema nodoso, eritema malar, lesiones de vasculitis cutánea con púrpura palpable, urticaria, elasticidad de la piel, Raynaud, como signos de probable enfermedad autoinmune asociada (LES, vasculitis, esclerodermia).

Se destaca la importancia del examen articular, sobre todo de manos. Lo característico en el SS primario es la presencia de una artritis simétrica no erosiva (15-30% de los casos), que muchas veces lleva al diagnóstico diferencial con artritis reumatoide (AR) (1). Cuando existe sinovitis importante, deformaciones articulares o erosiones radiológicas el planteo de AR y Sjögren asociado cobra jerarquía.

Se realizará el examen neurológico, buscando elementos clínicos sugestivos de compromiso del sistema nervioso periférico a forma de polineuropatía mixta sensitivo-motora (5-10%), neuropatía sensitiva pura (5%), mononeuritis múltiple (5%) así como del sistema nervioso central, por compromiso de nervios craneanos (neuralgia del trigémino, parálisis facial, hipoacusia neurosensorial), mielitis (< 5%) y lesiones de sustancia blanca (< 5%) (1,6).

Pruebas complementarias

Con la orientación diagnóstica clínica de SS se deben solicitar pruebas complementarias que demuestren el compromiso seco y confirmar el diagnóstico.

1. Estudio oftalmológico: A) Test de Schirmer (Ver Fig. 3): esta prueba consiste en la estimación de la producción lacrimal a través de la colocación de una tira de papel de filtro que se ubica en el saco conjuntival corneal inferior. Se considera positiva si el humedecimiento lacrimal de la tira es menor de 5 mm en un período de 5 minutos. B) Exámen con lámpara de hendidura con tinción corneal con colorantes (Rosa de Bengala, fluoresceína). Permite detectar la afectación y destrucción del epitelio conjuntival por la desecación (2).
2. Los estudios funcionales de glándulas salivales como medición del flujo salival no estimulado, sialografía parotídea y gammagrafía no son de uso frecuente en Uruguay. Sin embargo, la ecografía parotídea se solicita cada vez con mayor frecuencia y tiene utilidad clínica para confirmar la parotidomegalia, su característica y para el seguimiento evolutivo (desarrollo de linfoma).
3. Los estudios sanguíneos de rutina son inespecíficos: cerca de 25% de los pacientes presentan VES elevada y en 30% se encuentran citopenias en el hemograma (2).
4. Estudio inmunológico básico que incluya anticuerpos antinucleares (AAN), factor reumatoide (FR) y anticuerpos anti-Ro y anti-La. Se debe solicitar serología para virus: VIH, VHB, VHC, CMV y VEB. Los anticuerpos anti-Ro y anti-La tienen una especificidad cercana a 100%, pero su sensibilidad es más baja, y son positivos en 50-70% de los casos, por lo que un resultado negativo no permite excluir el diagnóstico (1,2,8).
5. La biopsia de glándulas salivales menores constituye un requisito casi ineludible para establecer el diagnóstico. Está indicada principalmente en pacientes con clínica compatible y anticuerpos anti-Ro y anti-La negativos. Este examen tiene una elevada espe-



cificidad (86%) y una sensibilidad moderada (82%) para el diagnóstico de Sjögren (1, 2, 9). Para que la biopsia sea significativa se requiere la presencia de cinco glándulas accesorias y es diagnóstica cuando en un espacio de 4 mm² se observa la presencia de infiltración con un número superior de 50 linfocitos (focus score > 1) (2). (Ver Fig. 4)

En el año 2012, la Sociedad Americana de Reumatología (ACR) propuso nuevos criterios de clasificación para el síndrome de Sjögren, basados en el trabajo de la Sjogren's International Collaborative Clinical Alliance (SICCA) (10).

Estos criterios presentan la ventaja de incorporar criterios objetivos y la posibilidad de considerar pacientes con anticuerpos anti-Ro y anti-La negativos pero con FR y AAN positivos. Sin embargo, los criterios Europeo-Americanos establecidos en el año 2002 continúan vigentes y han sido validados por el grupo SICCA (11). (Ver Tabla 2)

Balance lesional: compromiso sistémico

En el SS, como en toda enfermedad sistémica, se debe realizar un balance lesional, considerando los distintos órganos y sistemas que pueden estar comprometidos.

En este sentido, más allá de las manifestaciones secas que han sido ampliamente analizadas, se señalará que otros

Criterios de clasificación propuestos por la ACR en 2012

Criterios de clasificación que aplican a pacientes con síntomas y signos sugestivos de la enfermedad que presenten al menos 2 de los siguientes hallazgos objetivos:

- 1 - Anticuerpos anti-SSA/R y/o anti-SSB/La o FR positivo y AAN a títulos > o igual 1:320
- 2 - Biopsia de glándula labial salival que demuestre sialadenitis linfocítica focal con un score focal mayor o igual a 1 (50 linfocitos/4 mm² de tejido glandular)
- 3 - Queratoconjuntivitis seca con score de tinción ocular mayor o igual a 3 evaluado mediante tinción con Rosa de Bengala o fluoresceína (criterios de exclusión: uso actual de gotas oculares para glaucoma, cirugía de córnea o cosmética de párpados en los últimos 5 años)

Tabla 2

sectores se deben valorar clínica y paraclínicamente, aunque su afectación se considere menos frecuente.

En la esfera cardiovascular se puede encontrar derrame pericárdico, fenómeno de Raynaud y síntomas de disfunción autonómica. A nivel digestivo pueden presentar dismotilidad esofágica, gastritis y malabsorción, insuficiencia pancreática exócrina (con episodios de pancreatitis recurrente). Puede haber insuficiencia hepatocítica habitualmente por asociación con hepatopatías autoinmunes (cirrosis biliar primaria -3-8%- y hepatitis autoinmune (<5%). El compromiso renal puede encontrarse a nivel tubulointerstitial o glomerular (glomerulonefritis mesangial, membranoproliferativa y membranosa) (1, 2, 6).

En el SS primario es frecuente la asociación con disfunción tiroidea y/o enfermedad tiroidea autoinmune (hasta 45% en una serie de pacientes) (1). Asimismo, se encuentra que 10% de los paciente con enfermedad tiroidea autoinmune presentan SS primario (6).

Tratamiento

El manejo óptimo del componente oral y ocular del SS puede contribuir a mejorar la calidad de vida del paciente. Se debe evitar el alcohol, tabaco e irritantes ambientales como polvo, aire acondicionado y ambientes con baja humedad (7).

Las estrategias para mejorar los síntomas orales se inician con una correcta educación del paciente, el uso de métodos de estimulación mecánica o gustatoria para aumentar el flujo salival (chicles o jugos cítricos), enjuagues bucales antibacterianos, saliva artificial o uso

de spray humectante a nivel oral. Existen trabajos que avalan el uso de agonistas orales muscarínicos (pilocarpina -5 mg v/o 3 o 4 veces diarias- y cevimeлина) en pacientes con función glandular salivar residual (2,7).

El tratamiento del ojo seco se realiza en base a lágrimas artificiales en solución o gel 3 o 4 veces al día, para evitar molestias oculares y úlceras de córnea. En pacientes con enfermedad severa refractaria se recomienda la adición de ciclosporina al 0,05% ocular (2,12, 13).

El tratamiento sistémico será ajustado al paciente y al balance lesional, de acuerdo al órgano afectado y a la severidad. Los anti-inflamatorios no esteroideos pueden utilizarse como tratamiento sintomático de las artromialgias. La hidroxicloroquina ha demostrado en estudios observacionales no controlados que mejora la fatiga y artromialgias (1, 12, 13).

El tratamiento del SS con corticoides o inmunosupresores no ha demostrado resultados positivos en el tratamiento de los síntomas secos. Solo debería reservarse en casos con severo compromiso sistémico. Algunos expertos recomiendan la asociación de metilprednisolona y pulsos de ciclofosfamida (con o sin plasmaféresis) en complicaciones rápidamente evolutivas con riesgo de vida (glomerulonefritis, neuropatía, enfermedad intersticial pulmonar o mielitis) o con vasculitis sistémica severa (2,46). El anticuerpo monoclonal anti-CD20 Rituximab ha mostrado beneficios en algunas manifestaciones extraglandulares en ensayos controlados y no controlados (vasculitis, neuropatía, glomerulonefritis y artritis) (14).

Recibido: 11/08/14
Aprobado: 10/09/14

Bibliografía

1. Kassan SS, Moutsopoulos HM. Clinical manifestations and early diagnosis of Sjögren syndrome. Arch Intern Med 2004;164: 1275-1284.
2. Ramos Casals M, Brito Zerón P, Sisó Almirall A, Bosch X. Primary Sjögren syndrome. BMJ 2012;344:e3821
3. Xerostomia and medications among 32-year-olds. Acta Odontol Scand 2006; 64(4):249-254.
4. Tzioufas AG, Mavragani CP, Mariette X. Sjögren's syndrome and lympho-proliferation in autoimmune diseases. In: Bijlsma JWJ et al., eds. EULAR Textbook in rheumatic diseases. London: BMJ Group, 2012.
5. Ng WF, Bowman SJ. Primary Sjögren syndrome: too dry and too tired. Rheumatology 2010; 49: 844-853.
6. Fox RI. Sjögren syndrome. Lancet 2005; 366: 321-331.
7. Wu AJ. Optimizing dry mouth treatment for individuals with Sjögren syndrome. Rheum Dis Clin N Am 2008; 34:1001-1010.
8. Hernández Molina G, Leal Alegre G, Michel Peregrina M. The meaning of anti-Ro and anti-La antibodies in primary Sjögren syndrome. Autoimmunity Reviews 2011;10:123-125.
9. Guellec D, Corne D, Jousse-Joulin S, et al. Diagnostic value of labial minor salivary gland biopsy for Sjögren's syndrome: a systematic review. Autoimmunity Reviews 2013;12: 416-420.
10. Shiboski SC, Shiboski CH, Criswell LA, et al. American College of Rheumatology classification criteria for Sjögren syndrome: a data-driven, expert consensus approach in the Sjögren's International Collaborative Clinical Alliance Cohort. Arthritis Care Res 2012;64:475-487.
11. Vitali C, Bombardieri S, Jonsson R, 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;61:554-558.
12. Chung-Tei Chou. Recent development in the diagnosis and management of Sjögren syndrome. Int J Clin Rheumatol 2011;6(4):445-452.
13. Ramos-Casals M, Tzioufas AG, Stone JH, et al. Treatment of primary Sjögren syndrome: a systematic review. JAMA 2010; 304(4):452-460.
14. Meijer JM, Meiners PM, Vissink A, et al. Effectiveness of Rituximab treatment in primary Sjögren syndrome. Arthritis Rheum 2010; 62(4):960-968.