

Síndrome de Sjögren en el Adulto Mayor

Carlos Fuentealba P.

Reumatología – Medicina Interna,
Complejo Hospitalario San Borja-Arriarán
Profesor Agregado de Medicina, Universidad de Chile

Aunque el Síndrome de Sjögren (SS) es la segunda enfermedad reumatológica autoinmune más frecuente, después de la Artritis Reumatoide (AR), el SS continúa siendo notablemente subdiagnosticado en la práctica clínica. Los signos claves de SS son xerostomía (boca seca) y xeroftalmía (ojo seco), conocidos como síndrome sicca.

El SS es 9-10 veces más frecuente en mujeres que hombres. Este predominio en mujeres parece estar relacionado con las propiedades inmunorregulatorias de las hormonas sexuales. Muchas pacientes con SS están en sus años perimenopáusicos, y el SS es subdiagnosticado debido a que las pacientes no alertan sus síntomas a su médico, creyendo que son triviales o parte inevitable del envejecimiento. Adicionalmente muchos médicos no atienden estas quejas, determinando un retraso superior a 10 años en el diagnóstico e iniciación del tratamiento.

El SS puede originar dificultades para el gusto y el olfato, caries dentales severas, dificultad para deglutir, mala nutrición, dolor ocular, fatigabilidad y otros problemas. Los síntomas acompañantes del SS pueden tener serias consecuencias sociales y familiares.

La evaluación y diagnóstico de pacientes con ojos y boca secos son de creciente importancia por el envejecimiento de nuestra población. El manejo en equipo de los pacientes con SS incluye escucharlos cuidadosamente, tranquilizarlos, apoyo psicológico y alivio de los síntomas.

ESPECTRO DEL SS

El SS es más que sequedad oral y ocular: es una enfermedad sistémica.

El SS Secundario (SS-II) se define como xerostomía y xeroftalmía en presencia de una enfermedad del tejido conectivo autoinmune. Adicionalmente, el SS es

un acompañante frecuente de desórdenes autoinmunes, como tiroiditis, cirrosis biliar primaria y esclerosis múltiple, de tal manera que los signos del SS no deben ser inadvertidos en esas patologías. El SS Primario (SS-I) puede también asociarse a un amplio espectro de manifestaciones sistémicas (Tabla 1).

Tres problemas clínicos han sido objeto de especial atención en el SS: el riesgo de desarrollar linfoma, enfermedad neurológica y fatigabilidad.

TABLA 1. MANIFESTACIONES SISTEMICAS ASOCIADAS CON EL SINDROME DE SJÖGREN

• Musculoesqueléticas:	Artralgias Mialgias
• Cutáneas:	Piel seca Púrpura hiperglobulinémica Vasculitis
• Pulmonares:	Xerotráquea Infiltrado pulmonar
• Gastrointestinales:	Dismotilidad esofágica Pancreatitis Hepatitis
• Renales:	Acidosis tubular renal Nefritis intersticial
• Neurológicas:	Neuropatía periférica Neuropatía craneal Afección SNC Neuropatía autonómica
• Hematológicas:	Leucopenia Anemia Linfoma

Linfoma

Uno de los problemas más importantes del SS es el potencial de desarrollar linfoma. Kassan *et al.*, en 1978, en el SS-I estimaron riesgo de desarrollar linfoma no-Hodgkin (LNH) 40 veces mayor comparado con controles pareados por edad (1). SS jóvenes pueden tener mayor riesgo que los mayores (2). Los SS-LNH son principalmente de origen celular B (3) y pueden adoptar fenotipo monocitoide (4). Frecuentemente, afectan tejido linfoide asociado a mucosas cerca de la zona marginal (5). A menudo hay compromiso de sitios extranodales: glándulas salivales (50%) (5), tracto gastrointestinal superior, pulmón, piel, timo y tiroides (6-8). Estos LNH son habitualmente indolentes.

La macroglobulinemia de Waldenstrom puede ser anunciada por un síndrome de hiperviscosidad, acompañada de púrpura de extremidades inferiores.

El clínico debe estar atento a signos sugerentes de linfoproliferación: crecimiento de las glándulas salivales, linfadenopatía, esplenomegalia e infiltrados pulmonares.

Es recomendable el monitoreo del laboratorio. Se han asociado con el desarrollo de linfoma la aparición de proteínas monoclonales, leucopenia, anemia, y la negativización de un autoanticuerpo previamente presente (ej.: ANA, anti-Ro, anti-La).

La monoclonalidad ocurriría precozmente (9), y puede reflejar el clon proliferante en el tejido salival (10). Se detecta en aproximadamente 50% de las glándulas salivales biopsiadas, y 25% progresaría a linfoma.

La presencia de C4 ↓ y crioglobulinas conferiría un riesgo 6-8 veces mayor de desarrollar linfoma (11).

En ocasiones el paciente presenta un aumento significativo de la tumefacción glandular y linfadenopatía sugerentes de linfoma. Sin embargo, la biopsia no es concluyente, revelando arquitectura linfoide atípica, pero no diagnóstica de malignidad. Esta condición se denomina "pseudolinfoma" y puede representar una etapa intermedia en la génesis del linfoma (12). El proceso de transición a linfoma es complejo. No todos los clones presentes en el tejido pseudolinfomatoso llegan a malignizarse (13). Los clones parecen desarrollarse secundariamente a intensa estimulación antigénica (14), como lo sugiere la presencia de células T helper en el tejido pseudolinfomatoso (15), y producen inmunoglobulinas con actividad restringida del factor reumatoide (16-18).

Enfermedad neurológica

Es una de las manifestaciones extraglandulares significativas más frecuentes, y puede comprometer ner-

vios craneales, nervios periféricos y raramente SNC. Se ha reportado que hasta 50% de los pacientes SS tienen alguna forma de compromiso neurológico, y neuropatía periférica, en alrededor de 20% SS-I (19, 20). Puede observarse una neuropatía predominantemente sensorial y con ataxia (21-23).

La biopsia de nervio sural en SS con polineuropatía sensoriomotora revela infiltrados inflamatorios perivasculares y cambios sugerentes o diagnósticos de vasculitis en la mayoría de los casos (24, 25).

Neuropatía craneal, particularmente neuropatía trigeminal, es el tipo de neuropatía más distintiva asociada con SS (26). Hipoacusia sensorineural, especialmente de las frecuencias altas, se ha detectado en alrededor de 50% de SS-I estudiados con audiometría (27, 28).

Pueden demostrarse disturbios funcionales del sistema nervioso autónomo mediante pruebas objetivas en una significativa proporción de SS-I (29, 30), aunque los síntomas clínicos son infrecuentes.

La incidencia de enfermedad SNC en SS fluctúa entre 0%-30%. La interpretación de estas cifras es controversial por ausencia de una descripción uniforme del síndrome clínico SS-SNC, especialmente en los casos en que los síntomas están restringidos a síntomas depresivos y/o cognitivos leves, y las interrogantes sobre la estricta exclusión de LES, angéitís primaria del SNC, leucemia aguda promielocítica, hepatitis C, etc.

Es rara la enfermedad SNC significativa, pero son frecuentes las neuropatías periféricas y craneal.

Se han reportado múltiples casos de mielopatía (31), la mayoría mielopatía transversa aguda o progresiva, con buena respuesta a corticoides + ciclofosfamida.

Fatigabilidad

Se reporta con frecuencia en el SS y es multifactorial por la presencia de enfermedad inflamatoria crónica y de fibromialgia acompañante. Síntomas tipo fibromialgia son habituales en pacientes con molestias sicca, y frecuentemente reciben terapias que pueden aumentar los síntomas sicca.

ESTUDIO DEL SS

Las dificultades diagnósticas del SS se han originado por:

- Múltiples criterios diagnósticos
- Imposibilidad que un solo médico efectúe todas las pruebas diagnósticas
- Incertidumbre sobre el rendimiento de las pruebas diagnósticas.

Recientemente se alcanzó un consenso en los criterios, de alta sensibilidad y especificidad: Modificación

del Criterio de la Comunidad Europea para SS por el Grupo de Consenso Americano-Europeo (Tabla 2) (32).

TABLA 2. EUROPEAN-AMERICAN CONSENSUS GROUP MODIFICATION OF THE EUROPEAN COMMUNITY CRITERIA FOR SS.

I. Symptoms of dry eye: a positive response to at least one of the following

Have you had daily, persistent, troublesome dry eyes for more than 3 months?
Do you have a recurrent sensation of sand or gravel in the eyes?
Do you use tear substitutes more than three times a day?

II. Oral symptoms: a positive response to at least one of the following

Have you had a daily feeling of dry mouth for more than 3 months?
Have you had recurrently or persistently swollen salivary glands as an adult?
Do you frequently drink liquids to aid in swallowing dry food?

III. Ocular signs, i.e. objective evidence of ocular involvement defined as a positive result for at least one of the following two tests

Schirmer's test performed without anesthesia (< 5 mm in 5 min)
Rose Bengal score or other ocular dye score (= 4 according to van Bijsterveld's scoring system)

IV. Histopathology

In minor salivary glands (obtained through normal-appearing mucosa) focal lymphocytic sialadenitis, evaluated by an expert histopathologist, with a focus score of 1, defined as a number of lymphocytic foci that are adjacent to normal-appearing mucous acini and contain >50 lymphocytes/4 mm² of glandular tissue

V. Salivary gland involvement: objective evidence of salivary gland involvement defined by a positive result for at least one of the following diagnostic tests

Unstimulated whole salivary flow (< 1.5 mL in 15 min)
Parotid sialography showing the presence of diffuse sialectasis, punctuate, cavitory, or destructive pattern) without evidence of obstruction in the major ducts
Salivary scintigraphy showing delayed uptake, reduced concentration, and/or delayed excretion of tracer

VI. Autoantibodies: presence in the serum of the following autoantibodies

Antibodies to Ro (SS-A) or La (SS-B)

Definite SS requires the presence of four criteria, one of which must be either positive biopsy or autoantibodies

Exclusions: Prior head and neck radiation, hepatitis C infection, HIV/AIDS, pre-existing lymphoma, sarcoidosis, graft versus host disease, use of anticholinergic drugs.

Es vital asegurar la ausencia de las exclusiones, incluyendo medicamentos que causan sequedad. También es importante comprender el rendimiento de los exámenes, particularmente de la biopsia de glándulas salivares menores (GSM), y que ésta sea interpretada por un patólogo con experiencia. Sólo las muestras con infiltrados linfocíticos periductales en la forma de focos deberían considerarse consistentes con SS. Sin embargo, aun las biopsias con focus score >1 no siempre son específicas de SS. Aproximadamente 10% de las

muestras de adultos mayores sanos son positivas (33). Fumar cigarrillos aparentemente disminuye el focus score de las biopsias GSM (34).

Está en evaluación la precisión diagnóstica de la biopsia GSM que utiliza inmunohistoquímica cuantitativa para isotipos de inmunoglobulinas (35).

Siempre debe efectuarse biopsia GSM si el clínico no puede descartar, o sospecha, una causa alternativa de tumefacción salival, por ej., linfoma, sarcoidosis. La biopsia GSM agrega poco en los casos que no hay sos-

pecha razonable de SS o en que el diagnóstico es rápidamente aparente por exámenes no-invasivos (36).

La serología, particularmente ANA y anti-Ro/anti-La, se correlaciona con el focus store en la biopsia (37-39). Anti-La puede ser útil en identificar SS-I en pacientes con xerostomía, xeroftalmía, y manifestaciones indiferenciadas de enfermedad del tejido conectivo (40, 41).

TRATAMIENTO

- Muchos pacientes con SS pueden manejarse con educación y medidas de **alivio sintomático** simples orientadas a mantener húmedas las membranas mucosas. Evitar ambientes secos, viento, fumar y medicaciones con efectos colaterales colinérgicos.
- Para los ojos secos se deben usar regularmente lágrimas artificiales.
- Para la boca seca es recomendable beber agua frecuentemente. Puede ser útil la estimulación de las glándulas salivales con gomas de mascar o dulces libres de azúcar. Se deben evitar alimentos secos. Algunos pueden beneficiarse tratándose con el agonista muscarínico pilocarpina (Salagen) 5-10 mg po qid, o Cevimeline (Evoxac) 30 mg po tid. Los pacientes con xerostomía tienen mayor riesgo de caries dentales y deben controlarse más frecuentemente por el dentista. Tratamientos tópicos con fluoruros pueden ayudar a prevenir el deterioro de la dentadura.
- La piel seca puede manejarse con lociones humectantes.
- La sequedad vaginal se alivia con lubricantes.
- Artralgias y otras molestias musculoesqueléticas frecuentemente responden a AINE. Para el dolor articular y muscular más severo, la hidroxicloroquina 400 mg po qd puede brindar alivio sintomático.
- SS con vasculitis, nefritis, compromiso pulmonar intersticial o neuropatía pueden requerir uso de corticoides, azatioprina, metotrexato o ciclofosfamida.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Kassan SS, Thomas TL, Moutsopoulos HM et al. Increased risk of lymphoma in sicca syndrome. *Ann Intern Med* 1978; 89:888-92.
2. Ramos-Casals M, Cervera R, Font J et al. Young onset of primary Sjögren's syndrome. *Lupus* 1998; 7:202-6.
3. Zulman J, Jaffe R, Talal N. Evidence that the malignant lymphoma of Sjögren's syndrome is a monoclonal B-cell neoplasm. *N Engl J Med* 1978; 299:1215-20.
4. Sheibani K, Burke JS, Swartz WG et al. Monocytoid B-cell lymphoma: Clinicopathological study of 21 cases of a unique type of low-grade lymphoma. *Cancer* 1988; 62:1531-8.

5. Voulgarelis M, Dafni UG, Isenberg DA et al. Malignant lymphoma in primary Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum* 1999; 42:1765-72.
6. Isaacson P y Wright DH. Extranodal malignant lymphoma arising from mucosa-associated lymphoid tissue. *Cancer* 1984; 53:2515-24.
7. Hansen LA, Prakash UB, Colby TV. Pulmonary lymphoma in Sjögren's syndrome. *Mayo Clin Proc* 1989; 64:920-31.
8. Royer B, Cazals-Hatem D, Sibilia J et al. Lymphomas in patients with Sjögren's syndrome are marginal zone B cell neoplasms, arise in diverse extranodal and nodal site and are not associated with viruses. *Blood* 1997; 90:766-75.
9. Moutsopoulos HM, Steinberg AD, Fauci AS et al. High incidence of free monoclonal lambda light chains in the sera of patients with Sjögren's syndrome. *J Immunol* 1983; 130:2663-5.
10. Moutsopoulos HM, Tzioufas AG, Bai MK et al. Association of serum IgM kappa monoclonicity in patients with Sjögren's syndrome with an increased proportion of kappa positive plasma cells infiltrating the labial minor salivary glands. *Ann Rheum Dis* 1990; 49:929-31.
11. Skopouli FN, Dafni U, Ioannidis JP et al. Clinical evolution, and morbidity and mortality of primary Sjögren's syndrome. *Semin Arthritis Rheum* 2000; 29:296-304.
12. Talal N, Aufdemorte TB, Kincaid WL et al. Two patients illustrating lymphoma transition and response to therapy in Sjögren's syndrome. *J Autoimmun* 1988; 1:171-84.
13. De Vita S, Boiocchi M, Sorrentino D et al. Characterization of prelymphomatous stages of B-cell lymphoproliferation in Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum* 1997; 40:318-31.
14. Bahler DW y Swerdlow SH. Clonal salivary gland infiltrates associated with myoepithelial sialadenitis (Sjögren's syndrome) begin as nonmalignant antigen selected expansions. *Blood* 1998; 91:1864-72.
15. Fox RI, Adamson TC, Fong S et al. Lymphocyte phenotype and function in pseudolymphoma associated with Sjögren's syndrome. *J Clin Invest* 1983; 72:52-62.
16. Shokri F, Mageed RA, Maziak BR et al. Lymphoproliferation in primary Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum* 1993; 36:1128-36.
17. Sugai S, Saito I, Masaki Y et al. Rearrangement of the rheumatoid factor-related germline gene Vg and bcl-2 expression in lymphoproliferative disorders in patients with Sjögren's syndrome. *Clin Immunol Immunopathol* 1994; 72:181-6.
18. Martin T, Weber JC, Levallois H et al. Salivary gland lymphomas in patients with Sjögren's syndrome may frequently develop from rheumatoid factor B cells. *Arthritis Rheum* 2000; 43:908-16.
19. Gemignani F, Marbini A, Pavesi G et al. Peripheral neuropathy associated with primary Sjögren's syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994; 57:983-6.
20. Barendregt PJ, van den Bent MJ, van Raaij-van den Aarsen VJ et al. Involvement of the peripheral nervous system in primary Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis* 2001; 60:876-81.
21. Griffin JW, Cornblath DR, Alexander E et al. Ataxic sensory neuropathy and dorsal root ganglionitis associated with Sjögren's syndrome. *Ann Neurol* 1990; 27:304-15.
22. Font J, Valls J, Cervera R et al. Pure sensory neuropathy in patients with primary Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis* 1990; 49:775-8.
23. Sobue G, Yasuda T, Kachi T et al. Chronic progressive sensory ataxic neuropathy. *J Neurol* 1993; 240:1-7.
24. Malinow K, Yannakakis GD, Glusman SM et al. Subacute sensory neuropathy secondary to dorsal root ganglionitis in primary Sjögren's syndrome. *Ann Neurol* 1986; 20:535-7.
25. Mellgren SI, Conn DL, Stevens JC et al. Peripheral neuropathy in primary Sjögren's syndrome. *Neurology* 1989; 39:390-4.
26. Tajima Y, Mito Y, Owada Y et al. Neurological manifestations of primary Sjögren's syndrome in Japanese patients. *Intern Med* 1997; 36:690-3.
27. Tumiati B, Casoli P, Parmeggiani A. Hearing loss in Sjögren's syndrome. *Ann Intern Med* 1997; 126:450-3.

28. Boki KA, Ioannidis JP, Segas JV et al. How significant is sensorineural hearing loss in primary Sjögren's syndrome? *J Rheumatol* 2001; 28:798-801.
 29. Mandl T, Jacobsson L, Lilja B et al. Disturbances of autonomic nervous function in primary Sjögren's syndrome. *Scand J Rheumatol* 1997; 26:401-6.
 30. Andonopoulos AP, Christodoulou J, Ballas C et al. Autonomic cardiovascular neuropathy in Sjögren's syndrome. A controlled study. *J Rheumatol* 1998; 25:2385-8.
 31. Williams CS, Butler E, Roman GC. Treatment of myelopathy in Sjögren's syndrome with a combination of prednisone and cyclophosphamide. *Arch Neurol* 2001; 58:815-9.
 32. Vitali C, Bombardieri S, Jonsson R et al. European Study Group on Classification Criteria for Sjögren's Syndrome. *Ann Rheum Dis* 2002; 61:554-8.
 33. De Wilde PC, Baak JP, van Houwelingen JC et al. Morphometric study of histological changes in sublabial salivary glands due to aging process. *J Clin Pathol* 1986; 39:406-17.
 34. Manthorpe R, Benoni C, Jacobsson L et al. Lower frequency of focal lip sialadenitis (focus score) in smoking patients. *Ann Rheum Dis* 2000; 59:54-60.
 35. Zandbelt MM, Wentink JR, de Wilde PC et al. The synergistic value of focus score and IgA score of sublabial salivary gland biopsy for the accuracy of the diagnosis of Sjögren's syndrome. *Rheumatology (Oxford)* 2002; 41:819-23.
 36. Lee M, Rutka JA, Slomovic AR et al. Establishing guidelines for the role of minor salivary gland biopsy in clinical practice for Sjögren's syndrome. *J Rheumatol* 1998; 25:247-53.
 37. 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; 33:1682-7.
 38. Atkinson JC, Travis WD, Slocum L et al. Serum anti-SS-B/La and IgA rheumatoid factor are markers of salivary gland disease activity in primary Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum* 1992; 35:1368-72.
 39. Wise CM y Woodruff RD. Minor salivary gland biopsies in patients investigated for primary Sjögren's syndrome. *J Rheumatol* 1993; 20:1515-8.
 40. Venables PJ, Shattles W, Pease CT et al. Anti-La (SS-B): A diagnostic criterion for Sjögren's syndrome? *Clin Exp Rheumatol* 1989; 7:181-4.
 41. Vitali C, Giuggioli C, Monti P et al. Statistical evaluation of different clinical and serological parameters for the diagnosis of Sjögren's syndrome. *Clin Exp Rheumatol* 1989; 7:191-5.
-