

# Compromiso Pulmonar en Síndrome de Sjögren, Caso Clínico

Cristián Vergara M., Carolina Llanos M., Miguel Gutiérrez T.

Depto. de Inmunología Clínica y Reumatología. Pontificia Universidad Católica de Chile

## Resumen

Se presenta el caso de una mujer de 53 años con historia de aumento de volumen y dolor articular, pérdida de peso y síntomas sicca. El estudio de laboratorio mostró VHS elevada, anemia, linfopenia, hipocomplementemia y autoanticuerpos contra SSA/Ro y SSB/La, compatibles con un síndrome de Sjögren (SS). Además, la radiografía de tórax mostró múltiples nódulos pulmonares, lo que fue confirmado por una TAC de tórax. El estudio histológico de los nódulos, plasmocitosis y proliferación linfocitaria atípica no demostró linfoma. Es ampliamente conocido que el SS confiere un mayor riesgo de desarrollar síndromes linfoproliferativos, lo que aumenta cuando hay presencia de vasculitis, hipo-complementemia y linfopenia. En este caso clínico el diagnóstico diferencial de la etiología de los nódulos pulmonares fue particularmente difícil. Dado lo anterior, se discute y revisa la literatura disponible acerca de compromiso pulmonar en SS.

**Palabras clave:** Síndrome de Sjögren, linfoma, nódulos pulmonares.

## Pulmonary Involvement in Primary Sjögren's Syndrome: A Case Report

### Summary

We report the case of a 53-year old woman with a history of joint swelling and pain, weight loss and sicca symptoms. The laboratory showed a high ESR, anemia, lymphopenia, low complements and circulating auto-antibodies against SSA/Ro and SSB/La consistent with Sjögren's Syndrome (SS). Interestingly, the chest x-ray revealed multiple nodules in both lungs, which were corroborated by CT scan. The histological study of the pulmonary nodules showed plasmocytosis and atypical lymphocytes, but failed to demonstrate lymphoma. It is widely acknowledged that SS confers a high risk of developing lymphoproliferative syndromes, which is increased when vasculitis, low complements and lymphopenia are present. In this case, it was particularly difficult to elucidate the differential diagnosis of lung nodules. Accordingly, we discuss

and review the available literature regarding pulmonary involvement in SS.

**Key words:** Sjögren's Syndrome, lymphoma, pulmonary nodules.

## INTRODUCCIÓN

El síndrome de Sjögren (SS) es una enfermedad autoinmune sistémica que afecta principalmente las glándulas exocrinas y se manifiesta clínicamente como sequedad de boca y ojos debido al deterioro funcional de las glándulas salivales y lagrimales.<sup>(1)</sup> En ausencia de otras enfermedades autoinmunes sistémicas asociadas, los pacientes con esta condición son clasificados como SS primario. Presentamos el caso de una paciente cuyo cuadro clínico es sugerente de un SS con compromiso pulmonar.

## CASO CLÍNICO

Paciente de sexo femenino de 53 años, con antecedentes de diabetes mellitus tipo 2, hipotiroidismo, anemia crónica y gastritis erosiva, que ingresa al hospital por un cuadro de poliartralgias de manos, muñecas, codos, hombros, cuello, columna lumbar, glúteos, caderas, rodillas y ortijos, de cuatro años de evolución. Refiere además aumento de volumen de las articulaciones inter-falángicas proximales (IFP) asociado a rigidez matinal de manos de dos horas de duración, xeroftalmía y xerostomía de siete años de evolución y haber estado hospitalizada siete veces durante los últimos dos años para el manejo del dolor. Siete meses previo a su ingreso, consulta a un reumatólogo, quien diagnostica Artritis Reumatoide e inicia tratamiento con hidroxiclороquina (HCQ) 200 mg/día y azatioprina 50 mg/día, sin respuesta. Dos meses después presenta exacerbación de los síntomas y se agrega compromiso de estado general, postración secundaria al dolor y baja de peso de 25 kg. También aparecen orinas espumosas, episodios de tos con expectoración hemoptoica y epistaxis. No hay antecedentes gineco-obstétricos relevantes, y los medicamentos que tomaba a su ingreso eran tramadol,

metformina, sulfato ferroso / ácido fólico, levotiroxina, omeprazol y alprazolam.

Al examen físico destacaban una presión arterial de 130/70 mmHg, frecuencia cardíaca de 75 por minuto y 37° C de temperatura axilar. Presentaba, además, palidez intensa de piel, con sequedad de mucosa salival y postración secundaria al dolor. No había presencia de adenopatías palpables, y dentro del examen físico articular destacaba gran limitación de la movilidad pasiva de ambos hombros por dolor, dolor en codo izquierdo, sinovitis de muñeca izquierda, y de 2ª, 3ª y 4ª articulaciones IFP izquierdas. Presentaba también intenso dolor a la movilidad de caderas y rodillas que limitaban el examen y derrame articular moderado en la rodilla derecha. El resto del examen físico general no mostraba alteraciones relevantes.

Dentro del estudio de laboratorio destacaban un hemograma con hematocrito 28,6% y volumen corpuscular medio 77 fl; 7.100 glóbulos blancos, 618.000 plaquetas y VHS 111 mm/hr. Proteína C reactiva: 16 mg/dl (0-1mg/dl). Fosfatasas alcalinas: 222 U/L. GGT: 184 U/L. Creatinina plasmática: 0,97 mg/dl. Nitrógeno Ureico: 30 mg/dl. Proteínas plasmáticas totales: 8,9 g/dl. Albúmina plasmática: 2,3 g/dl. Calcio plasmático: 10,8 mg/dl. Orina completa: 14 leucocitos/ul; bacterias +++; nitritos (+); proteínas +. Recibe tratamiento antibiótico y se toma urocultivo post tratamiento que resulta negativo. Ferritina: 240 ng/ml (10-291). Transferrina 8,2% (16-33). Ferremia 15 µg/dl (31-145); TIBC: 184 µg/dl (228-428). PTH intacta: 33,6 pg/ml normal.

Se realizan exámenes radiológicos, donde destacan:

Radiografía de manos: signos de artrosis y aumento de volumen de partes blandas periarticulares en muñeca izquierda. Sin erosiones.

Radiografías de pies: sin erosiones.

Radiografías de caderas: coxartrosis bilateral, con marcada disminución de amplitud coxofemoral superomedial. Pérdida de la definición de la superficie ósea subcondral en la superficie articular ilíaca izquierda.

Resonancia Nuclear Magnética de Articulaciones Sacro-ilíacas: Sin sacroileítis. Erosión de plataforma superior del cuerpo L2, de origen indeterminado (¿fractura? ¿Artropatía?).

Radiografía de Tórax: opacidad nodular en la región parahiliar izquierda y una segunda opacidad nodular de contornos mal definidos en el lóbulo superior derecho.

TAC de tórax, abdomen y pelvis: múltiples nódulos bilaterales sólidos de hasta 2,4 cm. Adenopatías retroperitoneales de hasta 1,7 cm y de 2 cm en cadena ilíaca externa e interna derecha, de aspecto secundario. Signos de artritis de cadera izquierda y bursitis ileo-pectínea derecha.

Se plantean como diagnósticos de ingreso:

1. Neoplasia primaria desconocida con metástasis pulmonares:

– ¿Síndrome Linfoproliferativo?

2. Artropatía Inflamatoria

– ¿Síndrome Paraneoplásico?

Como parte del estudio realizado para confirmar y/o descartar las hipótesis diagnósticas se realizan:

Electroforesis de proteínas plasmáticas: hipergammaglobulinemia policlonal.

Análisis del líquido sinovial de rodilla derecha: 8000 leucocitos, 50% MN, sin cristales.

Determinación de factor reumatoide (-) y anticuerpos anti nucleares (-), anti-DNA (-), anti-CCP (-), anticitoplasma de neutrófilos (-), anti-MPO (-), anti PR3 (-), anti-Ro 84 (0-10 U/mL); anti-La 88 (0-10 U/mL), RNP 18 (0-10 U/mL); C<sub>3</sub> 87 mg/dl – C<sub>4</sub> 11 mg/dl.

Desde el punto de vista clínico, evoluciona con artritis de articulaciones metacarpo-falángicas y de muñecas Simétrica. Recibe cidotén e.v. y prednisona 20 mg/día, con muy buena respuesta.

El cintigrama de glándulas salivales es compatible con síndrome de Sjögren.

Para la búsqueda de neoplasia oculta se realiza endoscopia digestiva alta, que muestra signos incipientes de atrofia duodenal. La biopsia de duodeno es normal y los anticuerpos anti-transglutaminasa (-). La colonoscopia y mamografía resultan normales y se realiza una evaluación ginecológica que evidencia condilomatosis vulvar. El mielograma es normal y la biopsia de médula ósea informa plasmocitosis y linfocitosis nodular de tipo reactivo. El estudio de citometría de flujo de médula ósea no mostró clonalidad.

Finalmente, se realiza punción bajo TAC de nódulos pulmonares, cuyo estudio de anatomía patológica informa una proliferación linfoplasmocelular atípica con elementos de monoclonalidad, pero cuya citometría de flujo no muestra elementos de clonalidad. Fue evaluada por Hematología, y no se encuentran elementos suficientes para plantear linfoma.

Sin embargo, con estos elementos se plantea un síndrome de Sjögren primario con sospecha de linfoma versus pseudolinfoma pulmonar.

## DISCUSIÓN

El SS es considerado una de las enfermedades autoinmunes más comunes, afectando principalmente a mujeres peri-menopáusicas, con una proporción mujer:hombre de 9:1.<sup>(2)</sup> Se estima que el SS tiene una prevalencia que varía

entre un 0,04% a un 0,6% dependiendo de las poblaciones estudiadas y de los criterios de clasificación utilizados. La mortalidad general es similar a la población normal,<sup>(3)</sup> excepto en pacientes que desarrollan linfoma, quienes tienen una mayor mortalidad.<sup>(4)</sup>

El diagnóstico de SS primario se puede establecer por la presencia de cuatro de los siguientes seis criterios propuestos por el Consenso Europeo-Americano:<sup>(5)</sup>

- I. síntomas de sequedad ocular.
- II. síntomas de sequedad oral o aumento de volumen parotídeo persistente.
- III. evidencia objetiva de compromiso ocular (test de Schirmer o Rosa de Bengala).
- IV. sialoadenitis linfocítica en biopsia de glándula salival menor.
- V. evidencia objetiva de compromiso glandular (flujo salival anormal, cintigrama o sialografía).
- VI. anticuerpos anti Ro (SSA) y / o La (SSB).

De los criterios anteriores, deben figurar la presencia de sialoadenitis linfocítica en biopsia o anticuerpos anti-Ro (SSA) y anti-La (SSB). En forma alternativa, puede establecerse el diagnóstico de SS primario con la presencia de tres de los criterios más objetivos (III al VI).

El espectro de manifestaciones clínicas varía desde una enfermedad autoinmune glandular a un proceso sistémico con compromiso de territorios extraglandulares, como el músculo-esquelético, pulmonar, gastrointestinal, hematológico, renal, dermatológico y del sistema nervioso central y periférico.<sup>(6)</sup>

En relación a nuestro caso clínico, el compromiso pulmonar varía entre un 9% y 75%, dependiendo de los criterios de inclusión usados en los estudios y de los criterios diagnósticos utilizados.<sup>(7-9)</sup>

Entre las manifestaciones pulmonares más frecuentes se encuentran la enfermedad pulmonar intersticial, el compromiso de vía aérea (secundario a xerotrquea y compromiso de vía aérea fina) y la presencia de trastornos linfoproliferativos. Dentro de los predictores de compromiso pulmonar en SS se han identificado algunos factores, como la presencia de hipergammaglobulinemia, linfopenia, factor reumatoide (FR) positivo, anticuerpos anti SSA-Ro/SSB-La y disminución de capacidad vital forzada (CVF) y volumen espiratorio forzado en 1 segundo (VEF1).<sup>(9)</sup>

Los pacientes con SS tienen un riesgo 16 veces mayor de desarrollar linfoma respecto de la población normal<sup>(4)</sup> y se estima que el 4%-8% de los pacientes con SS desarrollará un linfoma en el curso de su enfermedad.<sup>(10, 11)</sup> El

linfoma a nivel pulmonar representa un 1%-2% de los pacientes con SS y un 20% de los linfomas asociados a SS, siendo el linfoma más frecuente el de tipo no-Hodgkin.<sup>(12)</sup> De éstos, el linfoma asociado a mucosa de tejido linfoide (MALT) es el más frecuente, aunque también se ha descrito la ocurrencia de linfoma tipo folicular, linfoplasmo-citoide y difuso de células B grandes (DLBCL).<sup>(13)</sup> Se ha identificado que los pacientes con SS que presentan púrpura/vasculitis cutánea, hipo-complementemia, linfopenia (principalmente para CD4+), disminución de la proporción CD4+/CD8+<sup>(4)</sup> y crioglobulinas<sup>(14)</sup> tienen un mayor riesgo de progresión a linfoma. Clínicamente se manifiestan por tos, disnea, pérdida de peso, sudoración y fatiga. Por otro lado, su representación radiológica a nivel pulmonar se manifiesta por la aparición de nódulos pulmonares solitarios o multifocales, infiltrados alveolares bilaterales, adenopatías mediastínicas y derrame pleural.<sup>(12)</sup> Los linfomas de tipo MALT en general son indolentes, de buen pronóstico y localizados, progresando en forma ocasional hacia un linfoma de alto grado y la sobrevida global a cinco años es de 85%-95% y a los 10 años de un 75%.<sup>(13)</sup>

Otra forma de presentación del SS a nivel pulmonar es el pseudo-linfoma o hiperplasia linfoide nodular pulmonar, que consiste en una lesión benigna caracterizada por la infiltración policlonal de linfocitos y células plasmáticas.<sup>(12)</sup> Existe una controversia si el pseudolinfoma es parte de un linfoma diferente tipo MALT, diferenciándose de otros síndromes linfoproliferativos en base a estudios moleculares y de inmunohistoquímica. Los pacientes refieren tos, disnea o síntomas sicca aislados y las imágenes radiológicas pueden mostrar una imagen nodular solitaria, múltiples o de condensación pulmonar.<sup>(12)</sup>

Respecto al tratamiento del SS, la falta de disponibilidad de trabajos randomizados y una falla en la definición de *outcomes* se traduce en un bajo nivel de evidencia que permitan realizar recomendaciones de tratamiento.<sup>(15)</sup> El manejo de la xeroftalmía y xerostomía se basa principalmente en el uso de lágrimas artificiales y saliva artificial, respectivamente. El uso de ciclosporina tópica ha reportado resultados discordantes. Para la xerostomía, los productos de saliva artificial y chicles libres de azúcar parecen ser efectivos para el manejo sintomático. En pacientes con función salival residual, el uso de pilocarpina o cevimelina podría ser efectivo en mejorar los síntomas de xerostomía. En cuanto al manejo de los síntomas generales o el compromiso extra-glandular, el uso de inmunomoduladores e inmunosupresores es controversial. En relación al uso de prednisona, existen dos trabajos clínicos randomizados (TCR) con resultados contrarios. El uso de hidroxiquina (HCQ) no demostró diferencias en la resolución de síntomas sicca, tamaño parotídeo, fatiga, mialgias, artral-

gias ni tests oculares respecto a placebo.<sup>(16)</sup> Un TCR de azatioprina versus placebo tampoco encontró diferencias en los *outcomes* estudiados.<sup>(17)</sup> En cuanto a metotrexato, leflunomida y micofenolato, existen estudios prospectivos que muestran mejoría limitada en síntomas sicca.<sup>(18-20)</sup> Existen reportes de casos respecto al uso de ciclofosfamida y se recomienda su administración en pacientes con compromiso extra-glandular severo, como vasculitis, glomerulonefritis, compromiso neurológico y/o pulmonar severo.<sup>(15)</sup>

Respecto a las terapias biológicas, el uso de anti TNF- $\alpha$  como etanercept e infliximab no resultó beneficioso en dos TCR<sup>(21, 22)</sup> y los resultados con rituximab han mostrado efectividad en algunas manifestaciones extra-articulares como vasculitis, o en pacientes refractarios a tratamiento.<sup>(15)</sup>

En este caso en particular, es posible plantear como diagnóstico diferencial un síndrome de Sjögren primario con compromiso pulmonar. Dentro de esto, las posibilidades pueden ser un síndrome linfoproliferativo versus pseudolinfoma. Sin embargo, el estudio histológico no fue categórico para el diagnóstico de linfoma. No obstante, la paciente tiene los factores de riesgo ya mencionados para desarrollar esta complicación, particularmente linfoma no-Hodgkin.

Pese a lo anterior, respecto al manejo del linfoma MALT asociado a SS, no existen guías de tratamiento publicadas. En general, el grado histológico y la etapificación son los factores que comandan el tratamiento de los linfomas asociados a SS. Algunos autores recomiendan en pacientes con linfoma MALT localizado una conducta expectante. En pacientes con múltiples localizaciones extranodales existe como opción de tratamiento el uso de alquilantes como clorambucil o ciclofosfamida o eventualmente rituximab, Por otro lado, en pacientes con transformación a linfoma de alto grado se recomienda el uso de quimioterapia CHOP-rituximab.<sup>(13)</sup>

En conclusión, el SS es una enfermedad que compromete múltiples órganos, siendo el compromiso pulmonar una manifestación frecuente. Dentro de las enfermedades autoinmunes, es la enfermedad que tiene mayor riesgo de progresión a un síndrome linfoproliferativo. La presencia de púrpura/vasculitis cutánea, hipo-complementemia, linfopenia persistente, disminución de la proporción CD4+/CD8+ y presencia de crioglobulinas se deben considerar en factores de riesgo de progresión a linfoma.

#### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Daniels TE, Fox PC. Salivary and oral components of Sjogren's syndrome. *Rheum Dis Clin North Am* 1992; 18(3):571-89.
2. Mavragani CP, Moutsopoulos HM. The geoepidemiology of Sjogren's syndrome. *Autoimmun Rev* 2010; 9(5):A305-10.
3. Theander E, Manthorpe R, Jacobsson LT. Mortality and causes of death in

- primary Sjogren's syndrome: a prospective cohort study. *Arthritis Rheum* 2004; 50(4):1262-9.
4. Theander E, et al. Lymphoma and other malignancies in primary Sjogren's syndrome: a cohort study on cancer incidence and lymphoma predictors. *Ann Rheum Dis* 2006; 65(6):796-803.
5. Vitali C, et al. Classification criteria for Sjogren's syndrome: a revised version of the European criteria proposed by the American-European Consensus Group. *Ann Rheum Dis* 2002; 61(6):554-8.
6. Garcia-Carrasco M, et al. Primary Sjogren syndrome: clinical and immunologic disease patterns in a cohort of 400 patients. *Medicine (Baltimore)* 2002; 81(4):270-80.
7. Strimlan CV, et al. Pulmonary manifestations of Sjogren's syndrome. *Chest* 1976; 70(03):354-61.
8. Constantopoulos SH, Papadimitriou CS, Moutsopoulos HM. Respiratory manifestations in primary Sjogren's syndrome. A clinical, functional, and histologic study. *Chest* 1985; 88(2):226-9.
9. Yazisiz V, et al. Lung involvement in patients with primary Sjogren's syndrome: what are the predictors? *Rheumatol Int* 2010; 30(10):1317-24.
10. Tonami H, et al. Clinical and imaging findings of lymphoma in patients with Sjogren syndrome. *J Comput Assist Tomogr* 2003; 27(4):517-24.
11. Voulgarelis M, Moutsopoulos HM. Lymphoproliferation in autoimmunity and Sjogren's syndrome. *Curr Rheumatol Rep* 2003; 5(4):317-23.
12. Kokosi M, Riemer EC, Highland KB. Pulmonary involvement in Sjogren syndrome. *Clin Chest Med* 2010; 31(3):489-500.
13. Voulgarelis M, Moutsopoulos HM. Mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma in Sjogren's syndrome: risks, management, and prognosis. *Rheum Dis Clin North Am* 2008; 34(4):921-33, viii.
14. Voulgarelis M, Tzioufas AG, Moutsopoulos HM. Mortality in Sjogren's syndrome. *Clin Exp Rheumatol* 2008; 26(5 Suppl 51):S66-71.
15. Ramos-Casals M, et al. Treatment of primary Sjogren syndrome: a systematic review. *JAMA* 304(4):452-60.
16. Kruize AA, et al. Hydroxychloroquine treatment for primary Sjogren's syndrome: a two year double-blind crossover trial. *Ann Rheum Dis* 1993; 52(5):360-4.
17. Price EJ, et al. A double-blind placebo controlled trial of azathioprine in the treatment of primary Sjogren's syndrome. *J Rheumatol* 1998; 25(5):896-9.
18. Skopouli FN, et al. Methotrexate in primary Sjogren's syndrome. *Clin Exp Rheumatol* 1996; 14(5):555-8.
19. van Woerkom JM, et al. Safety and efficacy of leflunomide in primary Sjogren's syndrome: a phase II pilot study. *Ann Rheum Dis* 2007; 66(8):1026-32.
20. Willeke P, et al. Mycophenolate sodium treatment in patients with primary Sjogren syndrome: a pilot trial. *Arthritis Res Ther* 2007; 9(6):R115.
21. Mariette X, et al. Inefficacy of infliximab in primary Sjogren's syndrome: results of the randomized, controlled Trial of Remicade in Primary Sjogren's Syndrome (TRIPSS). *Arthritis Rheum* 2004; 50(4):1270-6.
22. Sankar V, et al. Etanercept in Sjogren's syndrome: a twelve-week randomized, double-blind, placebo-controlled pilot clinical trial. *Arthritis Rheum* 2004; 50(7):2240-5.