

Síndrome de Sjögren

La experiencia colombiana

Fernando Chalem • Santafé de Bogotá, Colombia

En este mismo número de la revista, Anaya et al (1) definen esta entidad y analizan las características clínicas e inmunogenéticas de la forma primaria en 74 pacientes estudiados en Medellín y Santa Fe de Bogotá.

En 1965 nuestro grupo de la Unidad de Reumatología de la Universidad Nacional de Colombia inició una línea de investigación para el estudio de las manifestaciones extraarticulares de la artritis reumatoidea (AR), en especial el compromiso oculosalival. En octubre de 1967 con la colaboración del Departamento de Radiología y de la Unidad de Oftalmología del Hospital Universitario San Juan de Dios de Bogotá, presentamos en el IV Congreso Panamericano de Reumatología en México los resultados de un estudio realizado en 73 pacientes con AR, 55 con otras enfermedades reumáticas y 32 controles sin enfermedad reumática, a quienes se les practicó sialografía parotídea y estudio oftalmológico (2). En el grupo de pacientes con AR 48 (84%) de las 57 sialografías parotídeas practicadas mostraron anomalías y en 22 (30%) de los 73 pacientes se encontró queratoconjuntivitis filamentosa con prueba de Schirmer positiva. Se encontraron además seis pacientes con Schirmer positivo sin queratoconjuntivitis, cuatro de ellos con sialografía anormal. Dos pacientes de este estudio tenían artralgias pero no reunieron los criterios diagnósticos para artritis reumatoidea u otra enfermedad del tejido conectivo, presentaron sialografía anormal y queratoconjuntivitis seca, por lo cual los clasificamos como síndrome de Sjögren (SS); en la actualidad hubieran merecido el adjetivo de primario.

En diciembre de 1970, con ocasión del V Congreso Panamericano de Reumatología presentamos un trabajo institucional sobre los compromisos cardiovascular, pleuropulmonar y oftalmológico en 110 pacientes con AR clásica o definida (3). Los estudios oftalmológicos revelaron que los hallazgos más frecuentes fueron la prueba de Schirmer positiva y la queratoconjuntivitis filamentosa.

En 1976 publicamos en *Acta Médica* (4) los resultados de un estudio de 250 pacientes con AR, anotando la frecuencia, las características clínicas, oftalmológicas y radiológicas del SS. Encontramos 115 (46%) que reunían los criterios propuestos por Shearn (5) para el diagnóstico de SS. Síndrome clásico si tiene uno de los dos criterios siguientes: 1. Queratoconjuntivitis seca, 2. Cambios histológicos característicos en glándulas salivales o

lagrimales; síndrome probable si tiene dos de los tres criterios siguientes: 1. Inflamación recurrente de las glándulas salivales, 2. Xerostomia, 3. Enfermedad del tejido conectivo. De los 115, 81 (32.4%) correspondían a la forma clásica y 34 (13.6%) a la probable. Todos los casos se presentaron en pacientes con artritis seropositiva, fue más frecuente en las tercera y cuarta décadas y en los casos severos de AR con evolución mayor de cinco años. Se encontró hipergamaglobulinemia en 18 de 40 estudios de inmunoelectroforesis de proteínas; una de las pacientes con esta alteración presentó además una púrpura hiperglobulinémica; con esta manifestación en este momento se hubiera hecho el diagnóstico de SS primario o de un síndrome de superposición.

Adicionalmente es interesante anotar el paralelismo que existe entre las lesiones oculares y salivales: encontramos queratoconjuntivitis filamentosa en 72 de los 82 casos con sialogramas patológicos. Por la dificultad que tiene la práctica de la biopsia de parótida utilizamos la técnica preconizada por Cifarelli et al (6) de la biopsia de las glándulas salivales accesorias del paladar blando, con un resultado poco satisfactorio ya que solamente en dos de las 14 biopsias practicadas obtuvimos datos compatibles con el diagnóstico. Desde 1986 estamos utilizando en la Unidad de Reumatología la técnica de Daniels (7), procedimiento fácil de practicar al obtener glándulas salivales menores del labio inferior, con resultados que mostraron ser de gran ayuda para confirmar el diagnóstico de SS (8). Los otros estudios histológicos practicados en este trabajo institucional fueron una biopsia de glándula parótida y una de glándula lagrimal que mostraron los siguientes cambios histológicos: infiltrado linfocitario, atrofia de los acinos y presencia de islotes mioepiteliales; en las biopsias de pulmón practicadas en cuatro de los 38 casos con evidencia de fibrosis pulmonar radiológica, se encontró fibrosis intersticial difusa en tres casos y localizada en una.

Dos años más tarde, en 300 pacientes con AR, encontramos muy poca variación en la frecuencia del SS: 139 casos (46,3%), entre los cuales 97 (32,3%) correspondían a la forma clásica y 42 (14%) a la probable (9). En otro estudio de las Unidades de Reumatología y Oftalmología del Hospital San Juan de Dios de Bogotá (10), en 17 pacientes con

Dr. Fernando Chalem: Profesor Emérito y Honorario, Universidad Nacional de Colombia, Santafé de Bogotá.

SS definido, se encontró una correlación estrecha entre los hallazgos biomicroscópicos y la severidad del síndrome; fueron de utilidad la gamagrafía con tecnecio-99 de las glándulas salivales para detectar alteraciones funcionales tempranas, así como la biopsia de glándulas salivales menores que además demostró ser altamente específica. Por el contrario, la expresión serológica fue muy tenue, con 16,7% de anticuerpos antinucleares (AAN) y 9,5% de anti-Ro (SS-A) y anti-La (SS-B) positivos.

En un estudio realizado en la Fundación Santa Fe de Bogotá y la Fundación Instituto de Reumatología e Inmunología (11) se incluyeron 60 pacientes con AR en un período de ocho meses (junio de 1988 a febrero de 1989), con el propósito de establecer si la asociación con SS conlleva a diferencias en la gravedad del compromiso articular, compromiso extraarticular y en la expresión serológica de determinantes inmunogenéticos. De acuerdo con la clasificación utilizada, encontramos 23 pacientes (38%) con SS definido (SSd), es decir, con xeroftalmía y xerostomía positivas y 18 pacientes (30%) con SS posible (SSp), o sea con xeroftalmía positiva y xerostomía negativa, o viceversa.

En el SSd el promedio de edad fue de 50,87 años y la evolución promedio de la enfermedad de 12,2 años; encontramos disfagia en 57% de los pacientes, factor reumatoideo (FR) positivo en 86,4%, AAN en 9,1%, anti-Ro en 4,5% y anti-La en 4,5%, mientras que en el SSp el promedio de edad fue de 40,22 años y el de evolución de la enfermedad de 4,83 años; se encontró disfagia en 22%, FR positivo en 83,3%, AAN en 11,8% y los anti -Ro y anti- La fueron negativos. No encontramos asociación con otras manifestaciones extraarticulares, con excepción de un paciente de sexo masculino del grupo de SSd, con AR de larga evolución y SS descubierto en el momento de su inclusión en el estudio, quien desarrolló un linfoma difuso de célula grande de baja malignidad, tres años después.

En la tipificación de HLA se encontró una fuerte asociación entre la expresión del alelo HLA-B8 con el SS, siendo su frecuencia de 0,2 frente a 0,05 en el grupo control, hallazgo similar al descrito en la literatura (12). En comparación con los otros subgrupos de pacientes (grupo control, grupo total de pacientes, grupo de AR con SSp y grupo de AR sin SS), en el subgrupo de AR con SSd el alelo HLA-DR1 se expresó con una frecuencia muy baja (0,05), por lo cual se planteó la posibilidad de que su presencia en pacientes con AR limitaría la asociación de otra enfermedad autoinmune, en este caso el SS.

Además de la importancia de la gamagrafía de glándulas salivales y la biopsia de glándulas salivales menores practicadas en este estudio, encontramos que la biopsia conjuntival es un procedimiento diagnóstico de alta sensibilidad y predictibilidad para confirmar el diagnóstico de SS (11, 13). Recientemente en el XV Congreso Colombiano de Medicina Interna, se presentó la experiencia del Hospital San Ignacio con este procedimiento (14).

Peña (15) en el análisis de 2.000 pacientes con AR describió 1.595 mujeres (80%) y 405 hombres (20%). Ochenta por ciento de estos pacientes tenían FR positivo y 15,35% tenían una asociación con el SS. Entre estos últimos había en 226 mujeres (73,6%) y 81 hombres (26,4%), con edades entre 31 y 77 años (promedio 47,2 años) y evolución del SS de uno a 20 años; todos los pacientes tenían FR positivo. Restrepo et al (16) en 92 pacientes con AR encontraron una frecuencia de 19,5% de SS.

En 100 pacientes con esclerosis sistémica estudiados en el Hospital San Juan de Dios de Bogotá y en la Clínica Fray Bartolomé (17), se encontraron 16 (16%) con SS caracterizado por una alta frecuencia de fibrosis pulmonar y ausencia de anti-Ro y anti-La.

Analizados los diferentes estudios colombianos acerca del SS secundario (SSS) especialmente asociado a la AR, quiero considerar a continuación la experiencia colombiana en el estudio del SS primario (SSP) y destacar dos publicaciones; la primera de 1977 trata de la asociación de neumonía intersticial linfoide y SS con hipergamaglobulinemia G, en dos pacientes del sexo femenino de 16 y 14 años (18) y la segunda de un linfoma primario del pulmón en una paciente de 64 años con SS de diez años de evolución, con fenómeno de Raynaud, púrpura en las piernas, AAN y FR positivos (19). Tres trabajos presentados en congresos (20-22) encuentran una asociación del SSP con fibromialgia, síndrome del túnel del carpo, compromiso pulmonar, vasculitis cutánea, fenómeno de Raynaud, acidosis tubular renal, tiroiditis, gastritis crónica y otros tipos de compromiso gastrointestinal.

De acuerdo con los criterios para la clasificación de SS (23) y que se informan en el trabajo de Anaya et al (1), no se puede diferenciar la forma primaria de la secundaria sino por la ausencia en la primera de otra enfermedad autoinmune. Sin embargo, según los resultados expuestos en este trabajo, así como aquéllos publicados por Sánchez et al (24) y Cañas et al (25), nos damos cuenta que las diferencias radican en el compromiso sistémico extraglandular y las manifestaciones inmunogenéticas (Tablas 1 y 2). Posiblemente otras diferencias sean los marcadores de susceptibilidad al SSP, HLA-DR B1*0301 - DQB1*0201 (1), pero sería necesario investigar la presencia de estos marcadores en un grupo de pacientes colombianos con AR y SS.

Al igual que en otras enfermedades del tejido conectivo, existe una tendencia familiar en el síndrome de Sjögren; en mi experiencia reuní cuatro familias con nueve pacientes con SSP y otras cuatro familias con doce pacientes, seis con SSP y las otras seis con AR, LES y EMTC. Todos los pacientes fueron del sexo femenino.

Es importante recordar que no toda xerostomía es debida al SS; otras causas son la secundaria a drogas, infección o enfermedad de las glándulas salivales, sarcoidosis, ansiedad, infección por el VIH (26) y la enfermedad descrita por Kassimos et al (27), que se caracteriza por xerostomía

Tabla 1. Características clínicas en pacientes con el síndrome de Sjögren primario.

Características	Sánchez et al (Ref. 24) n = 10	Cañas et al (Ref. 25) n = 26	Anaya et al (Ref. 1) n = 74
Sexo (f/m)	10/0	24/2	72/2
Edad (años)	60.6 (46-68)	48.13 (28-78)	49.6 ± 1.5 (14-75)
Parotidomegalia	3	17	8
Artralgias / artritis	10/3	23/17	34/19
Mialgias	6	1 (Miositis)	-
Fibromialgia	-	-	9
Fenómeno de Raynaud	4	17	23
Fotosensibilidad	-	-	24
Vasculitis cutánea	-	4	3
Púrpura hipergama- globulinémica	1	-	1
Púrpura trombocitopénica autoinmune	-	-	1
Hiperpigmentación cutánea	5	-	-
Compromiso pulmonar	1 (fibrosis)	4	10
Compromiso hepático	1 (cirrosis biliar)	-	1 (hepatopatía autoinmune)
Acidosis tubular renal	-	1	1
Glomerulopatía membranosa	-	1	-
Tiroiditis	-	-	15
Compromiso SNC	-	1	-
Compromiso SNP	-	5	6 (STC)
Antecedente de aborto	-	-	21
Linfoma	0	0	0

SNC = Sistema nervioso central
SNP = Sistema nervioso periférico
STC = Síndrome del túnel carpiano

Tabla 2. Características inmunogenéticas en pacientes con el síndrome de Sjögren primario.

Características	Sánchez et al (Ref. 24) n = 10	Cañas et al (Ref. 25) n = 26	Anaya et al (Ref. 1) n = 74
FR Positivo	9	25	37
AAN Positivo	8	26	63
Anti - Ro Positivo	-	17	43
Anti - La Positivo	-	7	29
IgG ↑	9	-	-
HLA - B8	10 (negativos)	-	-
HLA- DRB1* 0301, DRB3*0101,DQB1* 0201	-	-	18

como consecuencia de sialoadenitis difusa no específica, en contraste con el infiltrado focal linfocitario que se encuentra en la biopsia del SS. Otra característica es su asociación con la osteoartritis nodal generalizada, por lo cual

sus autores la denominaron síndrome SOX: sialoadenitis, osteoartritis y xerostomía. La frecuencia del compromiso ocular y del trastorno inmunológico en este síndrome es menor que en el SS.

Finalmente, se ha observado que el compromiso de las glándulas salivales mayores es más discreto en el grupo de SSS y que entre los pacientes con SS y una enfermedad del tejido conectivo asociada, aquéllos con LES se acercan más en la expresión del síndrome seco al grupo del SSP, lo que no es sorprendente teniendo en cuenta las similitudes genéticas, clínicas y serológicas de las dos enfermedades (28).

Referencias

- Anaya JM, Correa PA, Mantilla RD. Síndrome de Sjögren primario. Características clínicas e inmunogenéticas. *Acta Med Colomb* 1999;24:127-136.
- Peña Cortés M, Lizarazo Peñaloza H, Chalem Benattar F, et al. Sialografía parotídea y estudio oftalmológico en enfermedades reumáticas. TV Congreso Panamericano de Reumatología, México DF, octubre 22 -26, 1967. Amsterdam: International Congress Series No. 143, Excerpta Medica Foundation; 1967: El - E3.
- Chalem F, Lizarazo H, Peña M, et al. Manifestaciones viscerales de la artritis reumatoidea. V Congreso Panamericano de Reumatología, Punta del Este, Uruguay; 6-11, diciembre, 1970:18-19.
- Peña M, Lizarazo H, Chalem F, et al. Síndrome de Sjögren en artritis reumatoidea. *Acta Med Colomb* 1976;1:251-259.
- Shearn MA. Sjögren's Syndrome. In: Smith LIL, Jr, ed. Major Problems in Internal Medicine, Vol. II. Philadelphia: WB Saunders Co; 1971.
- Cifarelli PS, Benett JM, Zaino EC. Sjögren's syndrome. A case report with an additional diagnosis aid. *Arch Intern Med* 1966;117:419.
- Daniels TE. Labial salivary gland biopsy in Sjögren's syndrome: assessment as a diagnostic criterion in 362 suspected cases. *Arthritis Rheum* 1984;27:147-156.
- Guevara S, Lizarazo H, Iglesias A, Rondón F, Sánchez A, Peña M. Biopsia de glándula salival en el diagnóstico del síndrome de Sjögren. *Acta Med Colomb* 1990;15:274.
- Peña M, Lizarazo H, Chalem F, Farias P. Artritis reumatoidea y síndrome de Sjögren. VIII Congreso Panamericano de Reumatología, Bogotá DE, Colombia; 18 a 23 de junio de 1978:69.
- De Salamanca N, Ramírez O, Moreno C. Determinación de la expresión serológica, gamagráfica, histológica y oftalmológica en pacientes con signos y síntomas clínicos de síndrome de Sjögren asociado a artritis reumatoidea. *Acta Med Colomb* 1988;13:386.
- Chalem F, Casas N, Sierra R, et al. Artritis reumatoidea asociada a síndrome de Sjögren: un subgrupo clínico, serológico, inmunopatológico, genético, gamagráfico y oftalmológico. *Acta Med Colomb* 1990;15:275.
- Fye KH, Terasaki PI, Michalski JP, et al. Relationship of HLA-DW3 and HLA-B 8 to Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum* 1978;21:337-342.
- Arenas Archila E, Mieth Alviar A, Chalem F, et al. Biopsia conjuntival en el síndrome de Sjögren. *Arch Soc Esp Oftalmol* 1996;70:1-4.
- Robayo A, Latorre MC, Segura M, et al. Estandarización de la técnica de biopsia conjuntival para el estudio de pacientes con síndrome de Sjögren en el Hospital San Ignacio. *Acta Med Colomb* 1998;23:263.
- Peña M. Síndrome de Sjögren. En: Peña M, ed. Artritis Reumatoidea. Treinta años de experiencia. Santa Fe de Bogotá: Editorial Servi Offset Ltda. 1997:77-82.
- Restrepo JF, Palma A, Peralta G, et al. Manifestaciones extraarticulares y causas de muerte en artritis reumatoidea. *Revista Colombiana de Reumatología* 1998;5:149-157.
- Londoño JC, Onofre G, Charry M, et al. Síndrome de Sjögren en esclerosis sistémica. *Revista Colombiana de Reumatología* 1993;1:86.
- Pacheco PM, Castillo A, Alvarado H. Neumonía intersticial linfocítica y síndrome de Sjögren con hypergammaglobulinemia G. Informe de dos casos y revisión del tema. *Acta Med Colomb* 1977;2:43-55.
- Pérez MT, Castillo A, Restrepo JF, et al. Linfoma primario del pulmón asociado a síndrome de Sjögren primario. *Acta Med Colomb* 1991;16:222-226.
- Medina F, Nates J, Hormaza ML. Sjögren syndrome: an expansion entity. *Acta Med Colomb* 1986;11:180.
- Zúñiga LR, González H. Ulceras en los miembros inferiores como manifestación

- prominente del síndrome de Sjögren primario: presentación de un caso con vasculitis cutánea severa. *Revista Colombiana de Reumatología* 1993;1:86.
22. **Anaya JM, Mantilla RD, Forero C, et al.** Síndrome de Sjögren primario (SSP) en Colombia. *Acta Med Colomb* 1996;21:230.
23. **Vitali C, Bombardieri S, Moutsopoulos HM, et al.** Preliminary criteria for the classification of Sjogren's syndrome. *Arthritis Rheum* 1993;36:340-347.
24. **Sánchez A, Chalem F.** Síndrome de Sjögren primario. Aspectos clínicos e inmunológicos. *Acta Med Colomb* 1987;12:3-14.
25. **Cañas C, Jiménez C, Restrepo JF, et al.** Síndrome de Sjögren primario. (Estudio prospectivo para conocer las características clínicas en nuestro medio). *Revista Colombiana de Reumatología* 1997;4:126-130.
26. **Schiødt M.** HIV associated salivary gland disease: a review. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1992;73:164-167.
27. **Kassimos DG, Shirlaw PJ, Choy EHS, et al.** Chronic sialadenitis in patients with nodal osteoarthritis.
28. **Vitali C, Moutsopoulos HM, Bombardieri S, et al.** The European Community Study Group on Diagnostic Criteria for Sjögren's Syndrome. Sensitivity and specificity of tests for ocular and oral involvement in Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis* 1994;53:637-647.