

AUTOINMUNIDAD

SÍNDROME DE SJÖGREN PRIMARIO

Diana Pizarro Méndez*

SUMMARY

Primary Sjögren's syndrome (pSS) is a systemic autoimmune disease characterized by ocular and oral dryness, signs attributed to inflammatory process in the tear and salivary glands. Near to 20-40% of patients have severe extraglandular manifestations that threatens patient's life. The disease can present as pSS or associated with other autoimmune diseases, in what would be a secondary Sjögren's syndrome (8). Glandular involvement is associated with different systemic autoimmune phenotypes, making difficult

patients evaluation. This complexity has made it difficult to identify a homogeneous group of patients, with a common pathogenesis and prognosis, and ultimately, has hampered the development of criteria for classification and diagnosis of the disease (3). Now days, misdiagnosis is given in many cases before finding the diagnosis of SSp. Therefore, it is important to summarize in this review the main clinical manifestations, diagnosis and treatment of an entity that affects our seniors and might be going unnoticed.

Key words: Primary Sjögren's syndrome, xerophthalmia, xerostomia, epithelitis.

INTRODUCCIÓN

El síndrome de Sjögren primario (SSp) es una enfermedad autoinmune sistémica, caracterizado por resequeadad ocular y oral, signos que se atribuyen a una progresiva destrucción de las glándulas lacrimales y salivales, debido a un proceso inflamatorio. El 20-40% de los pacientes presentan manifestaciones extraglandulares severas que pueden poner en riesgo la vida. La enfermedad

* Medicina y Cirugía General.

puede presentarse como SSp, o asociada a otras enfermedades autoinmunes, como un síndrome de Sjögren secundario (8). La afectación glandular del SSp se asocia con diferentes fenotipos de autoinmunidad sistémica. Esta complejidad en la presentación clínica ha hecho difícil la identificación de un grupo homogéneo de pacientes (con una etiología y pronóstico en común), así como la elaboración de criterios de clasificación y diagnóstico de la enfermedad (3). Varios criterios de clasificación para el SSp han sido propuestos en los últimos años por expertos en el campo. Hoy en día, un mal diagnóstico es dado en muchos casos antes de dar el diagnóstico correcto de SSp. Por lo tanto, es importante resumir en esta revisión las principales manifestaciones clínicas, diagnóstico y tratamiento, de una entidad que afecta a los adultos mayores y que puede estar pasando desapercibida.

PREVALENCIA

El SSp afecta principalmente a las mujeres a partir de los 45 años, en una proporción mujer:varón de 9:1. Sin embargo, es posible observar el síndrome en todas las edades, incluida la infancia (5). La prevalencia del SSp es ~0.5-1.0% en la población mundial. El estudio de la prevalencia se

ha visto complicado, ya que su diagnóstico se ve afectado por la herramienta utilizada para clasificar a los pacientes, y por la diversidad de presentaciones clínicas en estos (9).

PATOGÉNESIS

Se han propuesto diferentes mecanismos para explicar la etiología del SSp. El más relevante es la infiltración de linfocitos T y B en las glándulas exocrinas, generando disfunción de las glándulas salivales y lacrimales (16, 17). Los linfocitos T y B hiperactivos producen una respuesta autoinmune aberrante. Si se revisa la histopatología de las glándulas salivales menores, se pueden observar infiltrados leves de linfocitos T, hasta infiltrados difusos de linfocitos B, con pérdida progresiva del tejido glandular normal (6). Por años se ha pensado que los linfocitos T CD4+ y sus productos (principalmente el IFN- γ) eran los principales actores del daño tisular crónico que afecta las glándulas exocrinas. Sin embargo, el descubrimiento de los linfocitos Th17, Th22, y Treg llevó a una nueva evaluación de los infiltrados inflamatorios en el SSp. Hoy en día, se culpa a los linfocitos Th17 y a su producto, la IL-17, de inducir epitelitis autoinmune, mantenimiento y perpetuación de la inflamación, y linfomagenesis

ectópica (desarrollo de folículos de linfocitos B que contienen estructuras similares a centros germinales) (2). Revisiones más detalladas han concluido que las células epiteliales ductales y acinares contribuyen al comienzo y prolongación de la lesión autoinmune, ya que expresan antígenos HLA de clase II y autoantígenos intracelulares expresados en las membranas celulares, lo que les permite enviar señales para la activación de linfocitos (6, 14). También se ha visto que las células epiteliales glandulares expresan receptores funcionales de inmunidad innata, principalmente TLR 3, TLR 7 y TLR 9, que explican la prolongación de la respuesta autoinmune (13). También se ha descrito que las células epiteliales glandulares sufren apoptosis debido a señales provenientes de los linfocitos T, los cuales tienden a ser resistentes a la apoptosis (6). De manera similar a los linfocitos T, los linfocitos B CD40+ tienden a ser resistentes a la apoptosis. Se ha observado que en pacientes con SSp, se eleva el factor activador de linfocitos B (BAFF: B-cell activator factor), lo cual explica este efecto antiapoptótico. Las células epiteliales glandulares también participan en la producción de BAFF, cuando se expresa y secreta por estímulo con interferón tipo I, o con dsRNA viral (18). El factor

que desencadena la activación epitelial, en apariencia podría ser una infección enteroviral persistente (quizá por una cepa de coxsackievirus) (7,12). La evidencia indica que la severidad en la disfunción secretora no necesariamente correlaciona con el grado de infiltración linfocitaria y destrucción glandular. Por lo tanto, se ha propuesto un modelo alternativo de disfunción glandular, diferente a la infiltración linfocitaria, denominado el modelo no-apoptótico; en el que se cree que los mecanismos para el transporte de agua están afectados, así como la calidad de la saliva secretada (6,4). En este modelo se le da importancia a las mucinas salivales, ya que forman una película que cubre, lubrica y protege el epitelio oral contra la desecación y las agresiones ambientales. Además, las mucinas interactúan con las proteínas salivales para proporcionar protección contra los microorganismos. Este modelo explica, desde la perspectiva de estructura celular, la falta de saliva, sensación de ardor, ulceración de la mucosa, dificultad en deglución y alta incidencia de infecciones bacterianas y fúngicas que presentan los pacientes con SSp (6,4). Aproximadamente el 70% de las mucinas salivales son secretadas por las glándulas salivales menores (labiales).

Los pacientes con SSp muestran alteraciones morfológicas y funcionales de estas glándulas, las cuales modifican las rutas secretoras y afectan la maduración, así como el tráfico de las mucinas salivales (6,4). En las glándulas salivales de los pacientes con SSp, la señalización colinérgica, la señalización dependiente de calcio y la distribución de las acuaporinas celulares, entre otros factores, están alteradas, lo que puede resultar en una reducida liberación de agua en las glándulas (6). Diversos estudios han arrojado que existe una fuerte relación entre el SSp y ciertos genes relacionados con la homeostasis del sistema inmune, la respuesta inmune innata y la respuesta inmune adaptativa (8). El análisis molecular de los genes HLA clase II revela que los pacientes con SSp tienen cierta relación con el alelo HLA DQA1*0501 y una mayor frecuencia de polimorfismos de un solo nucleótido en los genes de IRF-5 y STAT-4, los cuales participan en la activación de la vía del interferón tipo I (8,11). Sin embargo, no todo se debe al peso de los genes, y hay otros factores que participan en la patogénesis del SSp. La epigenética es un factor importante que se refiere a cambios heredables en la expresión genética, y no a la herencia de mutaciones genéticas como tales (18). Se han descrito

varios mecanismos epigenéticos, como por ejemplo la metilación del ADN, la cual puede suprimir o aumentar la expresión de varios genes; y los microARNs, los cuales pueden inhibir de manera específica varios ARN mensajeros (5,8). En pacientes con SSp, varios estudios han identificado genes hipometilados (comparados con controles sanos) que se involucran principalmente en la activación de linfocitos y respuesta inmune; y genes hipermetilados involucrados en el procesamiento y presentación de antígenos (5,8). El perfil de expresión de microARNs en personas con SSp está alterado en la glándulas salivales (si se compara con controles sanos) (8). La producción de autoanticuerpos (AA) representa el mecanismo crucial para la inducción de la epitelitis autoinmune y la perpetuación de la inflamación (2,14). Varios AA son detectados de manera frecuente en este síndrome. En al menos 80% de los casos se detectan AA antinucleares (ANA), siendo los más específicos los que están dirigidos contra los antígenos Ro/SSA o La/SSB. Éstos últimos son el único aspecto serológico que debe cumplirse según el Grupo de Consenso Americano-Europeo. Se ha visto que estos AA pueden predecir la enfermedad, debido a que se detectan varios años antes de las primeras manifestaciones

clínicas (8,14). La presencia de AA contra Ro y La se relacionan con un comienzo más temprano de la enfermedad, mayor duración de ésta, hipertrofia de las glándulas salivales, mayor infiltración linfocítica de las glándulas salivales menores y ciertas manifestaciones extraglandulares (10). Se ha visto que altos títulos de ANA ($>1:320$) y de Factor Reumático se consideran equivalentes a la positividad de anti Ro y Anti La (8). En el suero de pacientes con SSp se han hallado AA antifodrina α , anti proteína específica de las glándulas salivales y anti receptor muscarínico 3 (M3R) (14).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

En gran mayoría de los afectados, el SSp evoluciona lentamente y sin mayores complicaciones. Es probable que transcurran de 8 a 10 años desde los primeros síntomas hasta que la enfermedad se exprese por completo. Las manifestaciones clínicas en el SSp pueden dividirse en dos: aquellas subjetivas y benignas, como la resequeidad, la fatiga y el dolor generalizado; y las de tipo sistémico y potencialmente severas (16). La afectación de las glándulas salivales y lacrimales, que se manifiesta como xeroftalmia y xerostomía, son

las principales características del SSp, junto con fatiga y el dolor musculo esquelético (16). La xerostomía en el SSp no es una simple resequeidad bucal. Hay múltiples cambios estructurales y bioquímicos en los acinos glandulares que finalmente resultan en dificultad para deglutir alimentos, sensación de quemazón, aumento de caries dentales y dificultad al usar prótesis dental completa (6). La mucosa bucal luce seca, eritematosa y pegajosa. En el 66% de los pacientes con SSp, las parótidas u otras glándulas salivales principales están agrandadas, lo cual es raro en la forma secundaria del síndrome (6). Una biopsia de las glándulas salivales menores que se encuentran en los labios es una herramienta sencilla, segura y fiable para el diagnóstico del SSp. Permite confirmar, desde el punto de vista histopatológico, la presencia de infiltrados linfocíticos focales. Este tipo de biopsia tiene un buen valor diagnóstico, con una especificidad elevada y una sensibilidad que van desde 63,5 % al 93,7 % (9). La ultrasonografía de glándulas salivales también tiene una sensibilidad del 63% y una especificidad del 95% (8). Los pacientes con SSp presentan queratoconjuntivitis seca, que comprende síntomas como resequeidad ocular, sensación de arenilla en los ojos, ardor,

fatiga ocular y aumento de la fotosensibilidad; y signos como menor producción de lágrimas y enrojecimiento. Los síntomas se deben a la destrucción del epitelio conjuntival que cubre la córnea y el globo ocular (4,8). La valoración diagnóstica de la queratoconjuntivitis seca consiste en medir el flujo lagrimal, y en precisar la composición de las lágrimas determinando el tiempo de disolución de la lágrima o su contenido de lisozima. La exploración de la córnea y la conjuntiva con tintes como Rosa de Bengala o Fluresceína, permite observar úlceras corneales puntiformes y filamentos unidos al epitelio corneal. La prueba de Schirmer I determina la producción de lágrimas utilizando tiras de papel filtro, es simple de realizar y tiene buena especificidad para el SSp, aunque su sensibilidad es del 50% (3,15). Las manifestaciones sistémicas potencialmente severas pueden aparecer en un 20-40 % de los pacientes con SSp. Las principales manifestaciones son sinovitis, vasculitis, neuropatía periférica o central, enfermedad pulmonar intersticial y enfermedad tubular renal (8, 16). En al menos 15% de los pacientes, las manifestaciones extraglandulares se acompañan de bajos niveles de C3, C4, hipergamaglobulinemia y Factor Reumático, situación que con frecuencia se asocia a severidad

del síndrome (8). Son frecuentes las manifestaciones derivadas de la alteración pulmonar, siendo la más destacada la tos (15). La afectación renal consiste en una nefritis intersticial que se manifiesta clínicamente por hipostenuria y trastornos de la función tubular renal (15). El peor escenario de un paciente con SSp es el desarrollo de un linfoma, que suele aparecer en una fase avanzada de la enfermedad, en al menos 5% de los casos (2). La activación crónica de los linfocitos B produce riesgo elevado de desarrollar linfoma (16). Se ha visto que un agrandamiento persistente de la glándula parótida, adenopatías, vasculitis cutánea, neuropatía periférica, linfopenia, crioglobulinemia, Anti-La y concentraciones bajas de C4 son manifestaciones que sugieren la aparición de linfoma (8). Generalmente, el linfoma que se desarrolla es No Hodgkin de tejido linfoide asociado a las mucosas (MALT) (2). Como Síndrome de Sjögren secundario, puede verse asociado a enfermedades como Artritis Reumatoide, Lupus Eritematoso Sistémico, Esclerodermia, Enfermedad Mixta del Tejido Conjuntivo, Cirrosis Biliar Primaria, Vasculitis y Hepatitis C crónica activa (3,18).

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS

Se han creado cuestionarios específicos para evaluar los síntomas de los pacientes, tales como el Perfil de la Fatiga y Malestar (PROFAD: Profile of Fatigue and Discomfort), y el Recuento de los Síntomas de Resequedad (SSI: Sicca Symptom Inventory) (16). Esfuerzos internacionales se han realizado para crear herramientas capaces de evaluar la actividad sistémica del SSp. Un proyecto internacional apoyado por la Liga Europea Contra el Reumatismo (EULAR: European League Against Rheumatism) dio como resultado dos herramientas consensuadas: el índice basado en el reporte del paciente con SS (ESSPRI: EULAR Sjögren's Syndrome Patients Reported Index); y el índice de actividad del SS (ESSDAI: EULAR Sjögren's Syndrome Disease Activity Index). Ambos índices han sido validados en estudios con cohortes internacionales y demostraron ser factibles y fiables (16). El ESSDAI es un índice creado en el 2009, y equivale a un estándar de oro. Utiliza 12 dominios: cutáneo, respiratorio, renal, articular, muscular, sistema nervioso periférico, sistema nervioso central, hematológico, glandular, constitucional, linfático y biológico). Cada dominio se divide en 3 o 4 niveles, dependiendo del grado

de actividad. El puntaje de cada dominio es el nivel de actividad multiplicado por el peso del dominio; y el puntaje final es la suma del puntaje de todos los dominios, que teóricamente puede estar entre 0 y 123, donde 0 indica que no hay actividad de la enfermedad (16). El ESSPRI se desarrolló en el 2011, en una cohorte de 230 pacientes, multicéntrica e internacional. En este caso, los dominios fueron seleccionados con base en información previa derivada del desarrollo del PROFAD y del SSI, que incluía entrevistas al paciente. Se evalúan 3 dominios que abarcan resequedad, dolor, fatiga mental y física; utilizando una escala numérica del 0 al 10. El peso de cada dominio es idéntico, y el promedio de la suma de los 3 dominios será el puntaje final (16).

TRATAMIENTO

Hasta el momento, la terapia está enfocada en tratar los síntomas y limitar los efectos de la xerostomía crónica y la queratoconjuntivitis seca. Se usan lágrimas artificiales, sustitutos de saliva, y analgésicos. El mejor sustitutivo en la xerostomía es el agua (8). Para estimular las secreciones, se administra pilocarpina o cevimeлина, ambas mejoran la resequedad. La hidrocloroquina es útil para las artralgia (8,15). Es

importante evitar ciertos fármacos que agravan la hipofunción lagrimal y salival, como diuréticos, antihipertensivos, anticolinérgicos y antidepresivos (8). Si las manifestaciones sistémicas son severas, se les administra esteroides sistémicos e inmunosupresores. Agentes inmunomoduladores, inmunosupresores clásicos, o tratamientos anti factor de necrosis tumoral, han fallado y no demuestran ningún efecto, a pesar de ser utilizados en casos de afección sistémica (14,16). Los linfocitos B juegan un papel clave en el desarrollo del SSp, por lo tanto, varias moléculas que se encuentran en su superficie pueden ser blanco para el desarrollo de tratamientos, y así eliminar linfocitos B hiperactivos. Tratamientos contra los linfocitos B pueden ser eficaces en la prevención de la progresión hacia tumores malignos, y mejorar las manifestaciones extraglandulares graves que se asocian con la sobreestimulación de linfocitos B (1,17). Tanto el Rituximab (anticuerpo monoclonal anti CD20) y Epratuzumab (anticuerpo monoclonal anti CD22) son tratamientos prometedores para el SSp. Hasta el momento, la terapia más estudiada es la que utiliza Rituximab, que logra depletar los linfocitos B, mejora los síntomas de resequedad y los extraglandulares, es efectivo

en pacientes con la variedad sistémica y principalmente con vasculitis, artritis y fatiga (8,17).

RESUMEN

Es probable que en el futuro, el estudio de varios factores de riesgo genéticos constituya una herramienta diagnóstica, o bien predictiva, que permita una clasificación más certera de los pacientes con SSp. Lamentablemente, no hay suficiente evidencia científica que valide los tratamientos utilizados hasta la fecha, y que puedan ser utilizados en una gran parte de la población afectada, debido a las diferencias en manifestaciones clínicas del síndrome. Es de importancia estudiar y recordar las manifestaciones clínicas del SSp, así como las herramientas disponibles para su diagnóstico; ya que es una enfermedad de gran importancia clínica y que está subdiagnosticada en nuestra población adulta mayor.

BIBLIOGRAFÍA

1. Abdulahad W., Kroese F., Vissink A., Bootsma H. Immune regulation and B-cell depletion therapy in patients with primary Sjögren's syndrome, *Journal of Autoimmunity*. 2012; 39 (1-2): 103-111.
2. Alunno A., Carubbi F., Bartoloni F., Bistoni O., Caterbi S., Cipriani P., et al. Unmasking the pathogenic role of IL-17 axis in primary Sjögren's

syndrome: A new era for therapeutic targeting? *Autoimmunity Reviews*, 2014; 13 (12): 1167-1173.

3. Baldini C., Talarico R., Tzioufas A., Bombardieri S. Classification criteria for Sjögren's syndrome: A critical review, *Journal of Autoimmunity*, 2012; 39 (1-2): 9-14.
4. Barrera M., Bahamondes V., Sepúlveda D., Quest A., Castro I., Cortés J., et al. Sjögren's syndrome and the epithelial target: A comprehensive review, *Journal of Autoimmunity*. 2013; 42: 7-18.
5. Burbelo P., Ambatipudi K., Alevizos I. Genome-wide association studies in Sjögren's syndrome: What do the genes tell us about disease pathogenesis? *Autoimmunity Reviews*. 2014; 13 (7): 756-761.
6. Castro I., Sepúlveda D., Cortés J., Quest A., Barrera M., Bahamondes V., et al. Oral dryness in Sjögren's syndrome patients. Not just a question of water, *Autoimmunity Reviews*, 2013; 12 (5): 567-574.
7. Colafrancesco S., Perricone C., Priori R., Valesini G., Shoenfeld Y. Sjögren's syndrome: Another facet of the autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants (ASIA), *Journal of Autoimmunity*. 2014; 51: 10-16.
8. Cornec D., Jamin C., Pers J. Sjögren's syndrome: Where do we stand, and where shall we go?, *Journal of Autoimmunity*, 2014; 51: 109-114.
9. Guellec D., Cornec D., Jousse-Joulin S., Marhadour T., Marcorelles P., Pers J., et al. Diagnostic value of labial minor salivary gland biopsy for Sjögren's syndrome: A systematic review, *Autoimmunity Reviews*, 2013; 12 (3): 416-420.
10. Hernández G., Leal G., Michel M. The meaning of anti-Ro and anti-

- La antibodies in primary Sjögren's syndrome, *Autoimmunity Reviews*. 2011; 10, (3): 123-125.
11. Ice J., Li H., Adrianto I., Chee Lin P., Kelly J., Montgomery C., et al. Genetics of Sjögren's syndrome in the genome-wide association era, *Journal of Autoimmunity*. 2012; 39 (1-2): 57-63.
12. Kivity S., Arango M., Ehrenfeld M., Tehori O., Shoenfeld Y., Anaya J., et al. Infection and autoimmunity in Sjögren's syndrome: A clinical study and comprehensive review, *Journal of Autoimmunity*. 2014; 51: 17-22.
13. Kramer J. Early events in Sjögren's Syndrome pathogenesis: The importance of innate immunity in disease initiation. *Cytokine* 2014; 67 (2): 92-101.
14. Kyriakidis N., Kapsogeorgou E., Tzioufas A. A comprehensive review of autoantibodies in primary Sjögren's syndrome: Clinical phenotypes and regulatory mechanisms, *Journal of Autoimmunity*. 2014; 51: 67-74.
15. Pavlakis P., Alexopoulos H., Kosmidis M., Mamali I., Moutsopoulos H., Tzioufas A., et al. Peripheral neuropathies in Sjögren's syndrome: A critical update on clinical features and pathogenetic mechanisms, *Journal of Autoimmunity*. 2012; 39 (1-2): 27-33.
16. Seror R., Theander E., Bootsma H., Bowman S., Tzioufas A., Gottenberg J., et al. Outcome measures for primary Sjögren's syndrome: A comprehensive review, *Journal of Autoimmunity*. 2014; 51: 51-56.
17. Tobón G., Pers J., Youinou P., Saraux S. B cell-targeted therapies in Sjögren's syndrome, *Autoimmunity Reviews*, 2010; 9 (4): 224-228.
18. Yao Y., Liu Z., Jallal B., Shen N., Rönnblom L. Type I interferons in Sjögren's syndrome, *Autoimmunity Reviews*. 2013; 12 (5): 558-566.