

SINDROME DE SJÖGREN PRIMARIO

ASPECTOS CLINICOS E INMUNOLOGICOS

A. SANCHEZ, F. CHALEM

En sus formas primaria o secundaria el síndrome de Sjögren o exocrinopatía autoinmune es una de las enfermedades del tejido conectivo más común. La variedad primaria (no asociada a ninguna otra enfermedad autoinmune) es sin embargo mal conocida en Colombia.

Se presentan diez casos de ella, de cuyo análisis resaltan la heterogeneidad de las manifestaciones clínicas extraglandulares, la constante afectación de las secreciones exocrinas variable en severidad y extensión (síndrome sicca), y las características alteraciones inmunológicas: hipergammaglobulinemia G, anticuerpos antinucleares positivos, pero ausencia de anti-DNA, RNP y Sm, factor reumatoide no necesariamente positivo, y sobre todo HLA-B8 negativo en todos los pacientes, lo cual parecería diferenciar este grupo de los descritos en otras partes. Una cuidadosa correlación entre el síndrome sicca (xerostomía, queratoconjuntivitis sicca), los síntomas de compromiso sistémico extraglandular y las alteraciones inmunológicas permiten establecer el diagnóstico diferencial sin mayores dificultades.

INTRODUCCION

Aunque el síndrome de Sjögren es conocido desde hace muchos años, sólo durante el último decenio ha atraído el interés de clínicos e investigadores.

El clásico concepto de queratoconjuntivitis sicca y xerostomía era en general considerado como manifestación extraarticular muy usual

de la artritis reumatoide y ocasionalmente de otras enfermedades del tejido conectivo. La profundización en el conocimiento de este grupo de entidades ha permitido la individualización y delimitación de cada una de ellas y la descripción de nuevas enfermedades antes confusamente incluidas en mezclas que oscurecían su comprensión. Ahora se aceptan, no sin ciertas reservas, los síndromes de superposición, la enfermedad mixta del tejido conectivo (1) y sobre todo el síndrome de Sjögren, este último con identidad propia, que puede acompañar a otras conectivitis o presentarse como enfermedad única con características clínicas, inmunológicas y patológicas bien claras.

Hace algunos años nos había llamado la atención un pequeño grupo de pacientes a quienes se había hecho el diagnóstico, en unos casos de artritis reumatoide, en otros, de lupus eritematoso sistémico y en fin en unos cuantos, la vaguedad e inespecificidad de los síntomas habían impedido precisar el diagnóstico. Es verdad, sin embargo, que desde hace relativamente poco tiempo es posible en Colombia discriminar con exactitud algunos conjuntos de pruebas de laboratorio y que aún persiste muy extendida la idea de que por ejemplo los anticuerpos antinucleares son sinónimos de lupus eritematoso sistémico. La introducción en el país de métodos que hacen posible la identificación de los diferentes sistemas antigénicos de origen nuclear y citoplasmático han conducido a la definición y delimitación con algún grado de certeza de las principales enfermedades del tejido conectivo.

En algunos pacientes con diagnóstico de artritis reumatoide sorprendían algunas características de la enfermedad: larga evolución y escasa o ninguna progresión clínica a pesar de los síntomas articulares persistentes, ausencia de erosiones, títulos altos de factor reumatoide en la prueba de látex pero no en

Dr. Alvaro Sánchez Contreras: Profesor Asistente; Dr. Fernando Chalem Benattar: Profesor Asociado; Sección de Reumatología, Departamento de Medicina Interna, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia, Hospital San Juan de Dios. Fundación Instituto de Reumatología e Inmunología, Bogotá.

Solicitud de separatas al Dr. Alvaro Sánchez.

la de Waaler-Rose, ineficacia completa de los tratamientos específicos utilizados en la enfermedad reumatoide (sales de oro, penicilamina) pero respuesta sostenida y a veces espectacular a dosis intermedias de esferoides y por último naturalmente la presencia de sequedad mucocutánea severa (ojos, boca, piel, etc.) no atribuible a otras causas y que marcaba la pauta de un compromiso generalizado del sistema glandular exocrino. En otras ocasiones se trataba de pacientes en quienes la presencia de anticuerpos antinucleares y de algunos síntomas inespecíficos habían forzado el diagnóstico de lupus eritematoso sistémico. En ellos, no obstante, la ausencia a todo lo largo de la evolución clínica de anticuerpos anti-DNA y la permanente normalidad de las fracciones C3 y C4 del complemento así como la benignidad de la enfermedad excluían sin lugar a dudas el diagnóstico propuesto. Por último en un par de casos el paciente era remitido por el oftalmólogo para búsqueda y estudio de enfermedad reumática por haberse encontrado queratoconjuntivitis sicca. En ellos, libres prácticamente de síntomas del aparato musculoesquelético había sin embargo estigmas inmunológicos.

La revisión de la literatura reumatológica, particularmente la relacionada con el síndrome de Sjögren nos llevó al convencimiento, luego de cotejar durante un par de años las características de estos pacientes con las descritas en algunas revisiones sobre el tema, (2-4) de que en todos ellos existía fundamentalmente un síndrome de Sjögren primario o asociado a enfermedades no autoinmunes (osteoartrosis, por ejemplo); es decir, eran pacientes afectados por una enfermedad autoinmune del tejido conectivo diferente de las clásicas conocidas, con caracteres propios conocidos y descritos ampliamente en Estados Unidos y Europa pero no identificada hasta el momento en Colombia, en donde solo existe un estudio de síndrome de Sjögren en artritis reumatoide (5).

El objetivo de la presentación de la casuística que se analizará a continuación es por lo tanto obvio: discriminar y examinar las características clínicas e inmunológicas del síndrome de Sjögren primario o no asociado a enfer-

medades del tejido conectivo, por primera vez descrito en nuestro medio.

MATERIAL Y METODOS

El grupo consta de diez pacientes, todos de sexo femenino y cuyas edades están comprendidas entre 46 y 68 años (Tabla 1). El diag-

Tabla 1. *Sexo y edad.*

No. Orden	Sexo	Edad (1)
1	Femenino	53
2	Femenino	67
3	Femenino	56
4	Femenino	65
5	Femenino	46
6	Femenino	68
7	Femenino	56
8	Femenino	56
9	Femenino	66
10	Femenino	57

(1) — Edad Registrada en la primera consulta.

nóstico de síndrome de Sjögren no asociado a enfermedades del tejido conectivo fue hecho sobre los siguientes criterios: 1. Exclusión de cualquiera otra conectivitis particularmente artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, esclerosis sistémica progresiva y polimiositis. 2. Existencia de xeroftalmía (queratoconjuntivitis sicca) y xerostomía (6-8).

La exclusión de artritis reumatoide ofrece dificultades en algunos casos pero fundamentalmente se basó en la ausencia de artritis erosiva en las imágenes radiográficas de las manos. En los pacientes en quienes clínicamente había manifestaciones articulares inflamatorias el tiempo de evolución de éstas era mayor de cinco años (entre 5 y 30 años), tiempo generalmente suficiente para producir erosiones articulares, en ausencia de tratamientos específicos, en caso de enfermedad reumatoide.

La exclusión de lupus eritematoso sistémico fue hecha sobre criterios clínicos e inmunológicos (búsqueda de anticuerpos anti-DNA, hipocomplementemia) en aquellos pacientes en quienes existiese duda respecto del cuadro clínico. En la eliminación de esclerosis sisté-

mica progresiva también se tuvieron en cuenta los elementos clínicos y de laboratorio y el diagnóstico de polimiositis fue rechazado, luego de cuantificar las enzimas musculares y efectuar electromiograma.

El diagnóstico de queratoconjuntivitis sicca fue confirmado con estudio oftalmológico (prueba de Schirmer y/o examen con lámpara de hendidura) y el de xerostomía mediante sialografía parotídea o gammagrafía dinámica de glándulas salivares (un caso).

En ninguno de los pacientes se realizó biopsia de mucosa labial para estudio de glándulas salivares accesorias, método sin duda importante para la confirmación del diagnóstico (9), debido a la poquísima experiencia en nuestro medio con este procedimiento. La biopsia de paladar no es confiable como lo demuestra el estudio colombiano mencionado antes (5) y la técnica de sacabocado labial ("punch") además de ser insuficiente expone al paciente a lesiones de fibras nerviosas sensitivas (9). En la época de redacción de este estudio, el grupo de nuestra sección y los autores hemos comenzado a efectuar este procedimiento según una nueva técnica (9).

En todos los pacientes fueron excluidas otras causas de disminución de secreción salival o lacrimal: atrofia senil, drogas, tumores, sífilis, sarcoidosis, amiloidosis, infecciones crónicas, hiperlipidemias, diabetes, desnutrición (10).

A cada paciente se le elaboró historia clínica exhaustiva complementada en detalle a lo largo del seguimiento, el cual tuvo una duración mínima de tres meses y máxima de 4 años; individualmente se practicaron análisis rutinarios de laboratorio: cuadro hemático, velocidad de sedimentación globular por el método de Westergren, nitrógeno ureico, creatinina, glicemia, colesterol, uricemia, VDRL, parcial de orina, coprológico e inmunológicos: anticuerpos antinucleares totales mediante inmunofluorescencia indirecta sobre cultivo de células epiteliales (línea HEp-2. Unidades Kallestad Laboratories y Antibodies Incorporated U.S.A.), anticuerpos anti-DNA (nativo) bicatenario (substrato: *Crithidia luciliae* - Unidades Kallestad Laboratories), anticuerpos anti-RNP y anti-Sm por la técnica de hema-

glutinación (Seratest ENA, Seragen Diagnostics U.S.A.), factor reumatoide cuantitativo y proteína C-reactiva (ambos mediante el método de aglutinación de látex, E. Behring), cuantificación de IgA, IgG, IgM y de las fracciones C3 y C4 del complemento (inmunodifusión radial, Laboratorios Hoechst), crioglobulinas (refrigeración a 4°C) y por último búsqueda del antígeno HLA-B8 por la técnica de linfocitotoxicidad.

Se practicaron radiografías de manos a las diez pacientes, todas fueron analizadas por un docente de la Sección de Radiología de la Facultad de Medicina con el fin de descartar toda posibilidad de artritis erosiva, indicativa de enfermedad reumatoide; solo en seis casos con justificación médica, se hizo radiografía de tórax.

RESULTADOS

Todos los pacientes incluidos reunían los criterios propuestos para el diagnóstico de síndrome de Sjögren; es interesante además señalar que todos fueron de sexo femenino y que la edad promedio cuando se hizo el diagnóstico fue de 60.6 años. Ambos resultados (estudios clínico e inmunológico) confirmaron en nuestro medio lo descrito en la literatura médica extranjera (3, 11-13).

En unos pacientes fue posible establecer la duración de la evolución de los síntomas oculares y orales; en algunos casos la paciente no atribuía importancia a ellos o simplemente habían pasado inadvertidos para el médico; en una paciente (de 68 años), sin embargo, las molestias remontaban a 30 años-, época desde la cual por indicación médica utilizaba lágrimas artificiales. En otras dos pacientes los síntomas tenían menos de cinco años de duración. Tres casos fueron remitidos por el oftalmólogo para valoración reumatológica.

La severidad de los síntomas variaba entre la simple sensación de ardor y de cuerpo extraño hasta la ausencia completa de lágrimas (tres casos) y úlceras corneanas graves (un caso).

Ocho de las diez pacientes necesitaban recurrir a la ingestión nocturna de líquidos y acompañar con cantidades grandes de éstos, ciertos tipos de alimentos sólidos.

En tres casos existía una franca disfagia, nueve se quejaban de sequedad de piel y cinco de sequedad vaginal.

Las principales características clínicas de las diez pacientes se resumen en la Tabla 2. Para su elaboración se han tenido en cuenta las manifestaciones descritas en algunas revisiones de la literatura lo cual ha permitido la

comparación de ellas con el grupo aquí presentado (8, 14-18).

Es llamativo que la mitad de las pacientes se quejaba de hiperpigmentación cutánea en extremidades y sobre todo en cara. Tal pigmentación es semejante al cloasma solar, pero las pacientes indicaban una clara relación cronológica entre su aparición y progresión y la enfermedad. En ningún caso se encontró degeneración linfomatosa durante el tiempo de su seguimiento, solo una paciente presentó púrpura y solamente una (cuya historia se presenta más adelante) fue afectada de fibrosis pulmonar radiológica con patrón restrictivo en las pruebas funcionales respiratorias y tres años más tarde presentó cirrosis biliar, confirmada histológicamente.

Los resultados de los exámenes de laboratorio y las características seroinmunológicas del grupo están reunidas en la Tabla 3. En nueve pacientes la velocidad de sedimentación estaba aumentada (>30 mm/h) algunas sin manifestaciones clínicas articulares inflamatorias o sin historia de las mismas.

Solamente en la paciente No. 8 los anticuerpos antinucleares fueron negativos en tres momentos diferentes de la evolución de la enfermedad. La mayoría de las pacientes te-

Tabla 2. Características clínicas.

	(*)	
Xerostomía-Queratoconjuntivitis sicca	(8, 14)	10
Sequedad de piel	(14)	9
Sequedad de vagina	(14)	5
Sequedad nasal	(17)	8
Artralgias	(8, 14)	10
Artrosis	(8, 14)	4
Artritis	(8, 14)	3
Mialgias	(16, 18)	6
Fenómeno de Raynaud	(8, 14)	4
Fibrosis Pulmonar	(14, 15)	1
Cardiomegalia, cardiomiopatía		2
Cirrosis	(8, 14)	1
Púrpura-Linfoma	(8, 14)	0
Fiebre		5
Hiperpigmentación cutánea		5

* Los números entre paréntesis corresponden a las respectivas referencias bibliográficas.

Tabla 3. Características seroinmunológicas.

Paciente	Factor Reumatoide	IgA (1)	IgG (2)	IgM (3)	AAN (4)	Anti-DNA	Anti-RNP	Anti-Sm	Criog.	HLA-B8
1	1/320	171	3500	381	1/80	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg
2	1/320	156	2150	275	1/160	Neg	1/6400 Neg	Neg	Neg	Neg
3	1/40	189	2026	301	1/160	Neg	1/200	Neg	Neg	Neg
4	1/160	482	1950	245	1/40	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg
5	1/2560	380	1560	160	1/80	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg
6	1/80	445	2340	200	1/80	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg
7	1/160	195	2136	277	1/80	1/10	Neg	Neg	Neg	Neg
8	1/1280	285	2037	305	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg
9	1/320	515	3500	118	1/80	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg
10	1/320	445	2260	200	1/80	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg

(1) Normal: 90-450 mg/dl.

(2) Normal: 800-1800 mg/dl.

(3) Normal: 70-280 mg/dl.

(4) Patrón moteado.

nían títulos relativamente bajos del factor reumatoide a excepción de los casos Nos. 5 y 8 en quienes las cifras fueron muy elevadas. En la paciente No. 5 las manifestaciones articulares inflamatorias eran modestas y en la No. 8, mínimas. Es particularmente sobresaliente la negatividad del antígeno de susceptibilidad HLA-B8 en las diez pacientes a pesar de que en la literatura éste se ha asociado a la enfermedad significativamente (55%-59%) (19, 20).

A continuación se presentarán en detalle algunos de los casos estudiados con el fin de proporcionar una imagen más clara y descriptiva del cuadro clínico del síndrome de Sjögren y permitir al lector interesado corroborar y complementar los resultados expuestos en este trabajo. Se han escogido los casos que a juicio de los autores ofrecen mayor interés por la anamnesis, las manifestaciones clínicas y los hallazgos seroinmunológicos. Se incluyen ejemplos tanto de la forma estrictamente primaria tal como se definió en el trabajo (sin asociación con ninguna de las enfermedades mencionadas) como de la forma asociada a enfermedades banales (por ejemplo artrosis) o a enfermedades autoinmunes diferentes de las del tejido conectivo, siendo este subgrupo el de mayor importancia pues permite delinear una conectivitis diferente, más cercana al lupus eritematoso sistémico que a la artritis reumatoide, concepto novedoso que resitúa al síndrome de Sjögren en el espectro de aquellas (21).

Caso No. 1. A. de R., mujer de 53 años, se queja de artralгии de interfalángicas proximales y distales de tres años de evolución con deformación insidiosa de los dedos de las manos. Utiliza lágrimas artificiales por diagnóstico oftalmológico de queratoconjuntivitis sicca y coroidosis peripapilar, hecho cuatro años antes. El interrogatorio revela además sequedad intensa de boca, tos seca, disnea de grandes esfuerzos y vitíligo desde la edad de 15 años. Por el contrario negaba fenómeno de Raynaud, alopecia, eritema facial, fiebre. El examen físico confirma la sequedad de mucosas y piel, esta última con descamación fácil. Llama la atención la intensa pigmentación de cara y tronco cuya progresión nota la paciente desde hace algunos meses. No hay aumento del volumen de las glándulas salivares; corazón, pulmones y abdomen son normales, en las manos se observa deformidad en cuello de cisne en todos los dedos de las manos y una leve reacción sinovial en la cuarta articulación interfalángica proximal izquierda y segunda interfalángica

proximal derecha. La función de las manos es prácticamente normal; las demás articulaciones periféricas son normales. En las pruebas de laboratorio la velocidad de sedimentación se encuentra elevada (35 mm/h), no hay anemia y la uricemia, el nitrógeno ureico y la creatinina, la glicemia y el parcial de orina son normales. Los análisis seroinmunológicos son francamente anormales (Tabla 3), destacándose una marcada hipergammaglobulinemia de tipo IgG, anticuerpos antinucleares positivos con patrón moteado en la inmunofluorescencia y factor reumatoide positivo.

Tanto los anticuerpos anti-RNP, anti-Sm y anti-DNA como el antígeno HLA-B8 son negativos.

La radiografía de manos excluye el diagnóstico de artritis reumatoide (Figura 1), la sialografía parotídea



Figura 1. Caso No. 1. Radiografía de mano izquierda. Cambios de artrosis de la tercera y sobre todo la quinta articulación interfalángica distal. Pinzamiento de la interfalángica proximal sin erosiones; metacarpofalángicas y carpo normales.

es anormal (Figura 2) y la de tórax muestra cambios incipientes de fibrosis pulmonar, verificada posteriormente con pruebas funcionales respiratorias.

En el curso de los meses siguientes la paciente desarrolla una úlcera duodenal probablemente secundaria a los antiinflamatorios administrados, y un derrame pleural derecho; además se queja insistentemente de pesadez y dolor en hipocondrio derecho; disfagia que obliga a ingerir abundantes líquidos con los alimentos sólidos; persiste la sequedad de piel y aparece sequedad vaginal. Los síntomas articulares son modestos y solo se nota la aparición de epicondilitis interna bilateral, dolor esternal y de uniones



Figura 2. Caso No. 1. Sialografía parotídea izquierda. Severa dilatación del canal de Stenon. Sialectasias saciformes múltiples. Disminución de la red canalicular.

condrocostales. En esta época la bilirrubina, la fosfatasa alcalina y las transaminasas son normales. Durante dos años de seguimiento no se hallan pruebas de degeneración linfomatosa pero 30 meses después de la primera consulta, es hospitalizada por ascitis, cuya causa, identificada mediante biopsia hepática es una cirrosis biliar posiblemente primaria.

La historia de esta paciente ilustra la coexistencia de síndrome de Sjögren sin artritis reumatoide ni lupus eritematoso y de cirrosis biliar en una persona sin antecedentes tóxicos ni de hepatitis. Tampoco hubo compromiso renal, tiroideo, neurológico o vascular, complicaciones encontradas con alguna frecuencia en estos casos.

La asociación entre cirrosis biliar y síndrome de Sjögren ha sido ampliamente descrita en la literatura, por ejemplo Golding y cols. (22) describen síndrome de Sjögren en 72% de pacientes con cirrosis biliar primaria. Detalles completos al respecto se encuentran en las publicaciones de Golding y cols (23) y Alarcón-Segovia y cols (24).

Caso No. 3. E. P. de D., sexo femenino, 60 años, tiene una enfermedad de casi cinco años de evolución caracterizada por poliartritis de metacarpofalángicas y algunas interfalángicas de manos (Figura 3), hombros y metatarsofalángicas de ambos pies; mialgias y disminución de fuerza muscular de predominio proximal, períodos intermitentes de fiebre, ardor ocular con sensación de cuerpo extraño, sequedad de boca y piel y tumefacción parotídea bilateral no constante. Es hospitalizada para estudio seis meses después de iniciados los síntomas: una biopsia de piel y músculo así como las enzimas musculares y el electromiograma fueron normales. Durante la evolución de su enfermedad varias determinaciones de enzimas han sido normales, el factor reumatoide débilmente positivo; el VDRL, las células L.E. y los anticuerpos anti-DNA negativos. No obstante se encontró hipergammaglobu-

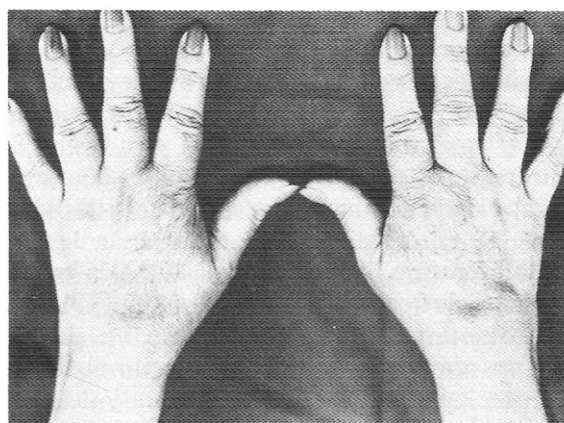


Figura 3. Caso No. 3. Estado actual de las manos. Sinovitis de los extensores en las muñecas, aunque poco aparente en el lado izquierdo. Moderada atrofia de los interóseos dorsales. Tanto las metacarpofalángicas como las interfalángicas proximales son normales.

linemia sin crioglobulinas y los anticuerpos antinucleares han sido positivos cada vez que se han investigado, siempre con patrón moteado; la hemaglutinación para cuantificación de antígeno RNP ha dado una baja positividad (1/200) lo cual elimina el diagnóstico de enfermedad mixta del tejido conectivo (1,25) (Tabla 3).

Dos radiografías de manos, tomadas con intervalo de casi cuatro años, no muestran enfermedad articular inflamatoria de tipo reumatoide, pues, sin ningún tratamiento específico era de esperar, si se tratara de esta última, la aparición de las erosiones características (Figuras 4 y 5). En la radiografía de tórax se encuentra un infiltrado reticular basal mínimo y en la sialografía parotídea hay un indiscutible compromiso inflamatorio (Figura 6).

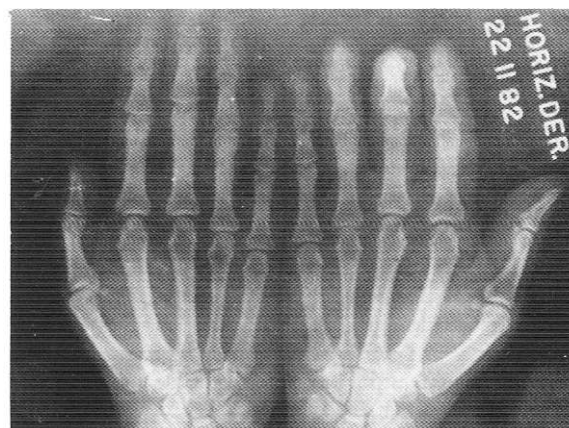


Figura 4. Caso No. 3. Después de un año de evolución la radiografía de manos muestra ligero aumento de partes blandas particularmente del segundo y tercer dedos de la mano derecha. La flexión de la falange distal del tercer dedo es un artificio. No hay erosiones óseas.



Figura 5. Caso No. 3. Tres y medio años después el aspecto radiológico de las manos no se ha modificado. Se sigue observando aumento de partes blandas de algunas articulaciones. La no progresión radiológica y la ausencia de erosiones excluye el diagnóstico de artritis reumatoide.

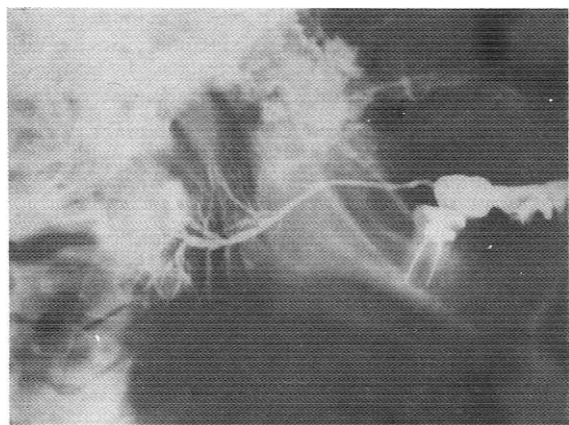


Figura 6. Caso No. 3. Sialografía parotídea derecha. Canal de Stenon discretamente dilatado; canales intraglandulares muy dilatados y amputados distalmente.

La evaluación oftalmológica es conclusiva de moderada queratoconjuntivitis sicca. En esta paciente no hay antecedentes tóxicos o de enfermedades diferentes a no ser una litiasis urinaria calcica; las pruebas habituales de funcionamiento hepático y renal han sido normales. El control de la enfermedad ha sido posible únicamente con esferoides a dosis intermedias (15-20 mg de prednisona). Las sales de oro, penicilamina, antimaláricos y metotrexate, drogas clásicamente anti-reumatoides fueron ineficaces.

Este caso, en el cual los diagnósticos de, artritis reumatoide, lupus eritematoso o polimiositis no pueden ser sostenidos, corresponde sin duda a un síndrome de Sjögren primario con manifestaciones extraglandulares típicas pero que pueden evocar equivocadamente alguna de las entidades mencionadas. La

ausencia de factor reumatoide no excluye el diagnóstico de síndrome de Sjögren tal como a primera vista se pudiera pensar (8), el cual puede además cursar con síntomas musculares severos e incapacitantes (4).

Caso No. 4. E. V. de M., sexo femenino, 65 años. La enfermedad de esta paciente consiste en mialgias y debilidad muscular proximal, artralgiás simétricas de pequeñas y grandes articulaciones, edema difuso de manos, fiebre e incapacidad general notable. Los síntomas evolucionan desde 18 meses antes de la primera visita, pero hace tres, cinco y ocho años había presentado episodios similares que mejoraron. Durante el episodio actual, por síntomas oculares es vista por el oftalmólogo quien diagnostica queratoconjuntivitis sicca; además en el interrogatorio se descubre que la paciente había tenido tumefacción parotídea y que sufre de sequedad oral, disfagia alta para sólidos, ardor laríngeo, sequedad de piel y disnea de grandes esfuerzos. La búsqueda de polimiositis había sido infructuosa y los estudios para diabetes hipotiroidismo negativos. La enferma tiene hipertensión arterial moderada controlada únicamente con vasodilatadores (los diuréticos acentúan en ella la xeroftalmía y la xerostomía), es obesa, no hay alopecia, las parótidas son palpables, ocasionalmente se observan lesiones purpúricas en piernas, no presenta fenómeno de Raynaud ni cambios esclerodermatosos en piel, la mucosa nasal enrojecida y seca pero la oral es de apariencia normal. En manos hay leve desviación cubital de dedos, los pulgares con tendencia a deformarse en "Z", cuello de cisne en mano izquierda, no hay sinovitis clínica ni nódulos, pero se observa atrofia y debilidad muscular importantes. En la radiografía de tórax hay signos de cardiopatía hipertensiva pero no de fibrosis pulmonar; las radiografías de manos (Figuras 7 y 8) practicadas con intervalo de ocho años no

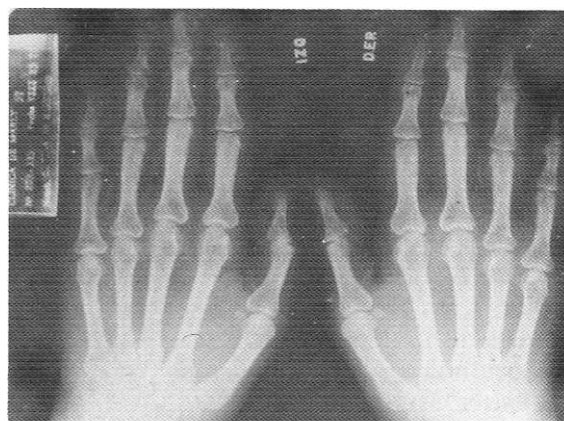


Figura 7. Caso No. 4. La radiografía fue tomada durante el primer episodio de la enfermedad. El carpo, poco visible y sobre todo las metacarpofalángicas e interfalángicas proximales están indemnes. Las partes blandas de los dedos aparecen fusiformes por edema periarticular.



Figura 8. Caso No. 4. Ocho años después el aspecto de la radiografía de las manos de la misma paciente no muestra cambios que indiquen progresión de la enfermedad. Nótese la integridad articular y la ausencia de erosiones en las metacarpo e interfalángicas proximales. El diagnóstico de artritis no erosiva se deduce de la correlación clínico-radiológica.

muestran enfermedad articular inflamatoria erosiva y la sialografía parotídea es confirmatoria de proceso inflamatorio crónico (Figura 9). La velocidad de sedimentación siempre ha sido normal, lo mismo que los valores de hematocrito y hemoglobina, las pruebas de función hepática y renal habituales. Las alteraciones inmunológicas están consignadas en la Tabla 3; la paciente recibe esteroides a dosis bajas (10 a 15 mg de prednisolona) con los cuales los síntomas articulares musculares y de sequedad han mejorado parcialmente; los antiinflamatorios no esteroideos han sido



Figura 9. Caso No. 4. Sialografía parotídea izquierda. Ampullación y dilataciones cilíndricas de canales intraglandulares, empobrecimiento de la red canalicular de la glándula.

de muy poca ayuda y un tratamiento de prueba con sales de oro hubo de ser suspendido por toxicidad renal. En algo más de un año de seguimiento no se han encontrado indicios de linfoma.

Caso No. 8. E. P. de M., sexo femenino, 56 años. La enfermedad de esta paciente, que se remonta a 11 años, fue etiquetada inicialmente como lupus eritematoso sistémico debido a "eritema facial", fenómeno de Raynaud, mialgias y artralgias de manos. Al parecer, sin embargo, los análisis de laboratorio de la época fueron negativos (no hay prueba de ellos pues desaparecieron). Fue examinada en Estados Unidos en donde según la paciente se negó el diagnóstico de lupus eritematoso (tampoco se dispuso de documentos al respecto). Por este tiempo ya el factor reumatoide era positivo a una dilución de 1/320, pero la paciente niega haber tenido inflamación articular, alopecia, fotosensibilidad, cambios de consistencia de la piel o debilidad muscular. Tampoco hubo enfermedad renal, neurológica, compromiso de serosas o adenopatías, pero sí en una ocasión tumefacción parotídea bilateral. En múltiples ocasiones recibió esteroides con mejoría de los síntomas. En los últimos meses se ha quejado de artralgias de hombros, columna cervical, rodillas, e interfalángicas distales de manos con aparición de nódulos de Heberden y en algunas interfalángicas proximales de nódulos de Bouchard, fenómeno de Raynaud monofásico, síndrome miofacial con compromiso de epicóndilos internos, tendones bicipitales, angulares de los omóplatos; en fin sequedad de boca que la obliga a beber abundantes líquidos y dejarlos a su alcance durante la noche, ardor faríngeo y ocular moderado. Las rodillas clínicamente inflamadas, son radiológicamente asiento de proceso artrósico y en la sialografía parotídea es visible una inflamación crónica moderada (Figura 10). La velocidad de sedimentación ha sido constantemente normal, no ha habido anemia, los valores de

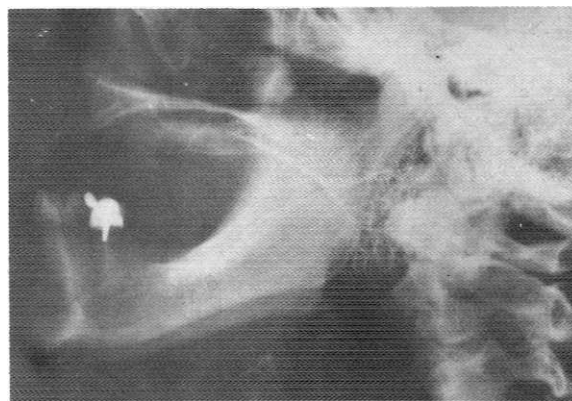


Figura 10. Caso No. 8. Sialografía parotídea izquierda. Moderada dilatación de la porción terminal del canal de Stenon y de algunos canaliculos intraglandulares. Existen algunas sialectasias punteadas.

C3 y C4 estables (150 mg/dl y 38 mg/dl respectivamente), los anticuerpos antinucleares así como el HLA-B8 negativos pero las cifras de factor reumatoide muy altas (1/1280) y la IgG discretamente elevada. No cabe duda de que en esta enferma ante la ausencia de enfermedad articular inflamatoria erosiva luego de 11 años, síntomas musculoesqueléticos de tipo fibrosítico, artrosis de rodillas y claras molestias de sequedad oral y ocular, junto con anomalías seroinmunológicas el diagnóstico de síndrome de Sjögren primario (o asociado a artrosis si se quiere) se impone.

El convencimiento de no tener lupus eritematoso y la utilización de antiinflamatorios no esteroideos han aliviado en buena parte los síntomas del aparato locomotor.

Caso No. 10. A. J. de V., mujer de 57 años, quien estando bajo vigilancia oftalmológica por queratoconjuntivitis sicca severa es remitida para valoración reumatológica. Se queja de artralgiás de codos, rodillas y ocasionalmente de manos e insistentemente desde 18 meses atrás, de sequedad de boca con sensación de salobre, sequedad de piel, fosas nasales y vagina. No hay síntomas que evoquen una conectivitis, pero desde hace dieciocho años tuvo hepatitis (no clasificada) y más recientemente "parotiditis" (sic) y tumefacción submaxilar izquierda. La paciente no fuma ni toma ningún tipo de medicamento. Al examen se confirma la sequedad de piel y mucosas, se encuentran algunos nódulos de Heberden en manos y dolor lumbosacro con los movimientos del raquis. En la piel de las mejillas y de la pierna izquierda se observan manchas pequeñas de color café, las cuales son, según la paciente, de aparición reciente.

En los análisis de laboratorio la serología para sífilis es negativa; uricemia, glicemia, bilirrubinas, nitrógeno ureico, creatinina y proteínas son normales. Hay hipercolesterolemia leve (270 mg/dl), ligero descenso del hematocrito (39%) y ascenso de la velocidad de sedimentación (43 mm/h Westergren). Los resultados de los análisis seroinmunológicos se encuentran en la Tabla 3. En la radiografía de tórax hay calcificaciones cicatriciales y en la de manos, cambios de artrosis en articulaciones interfalángicas distales. La gammagrafía de glándulas salivares es claramente anormal (Figuras 11 y 12).

El diagnóstico en esta paciente es evidente: se trata de un síndrome de Sjögren primario; su asociación o relación con enfermedad articular degenerativa parece en casos como éste no obedecer a mecanismos patogénicos comunes sino más bien a simple casualidad. No obstante, conservando el rigor necesario es indispensable mencionar la asociación.

DISCUSION

El síndrome de Sjögren o exocrinopatía autoinmune tal como se define actualmente se erige como una nueva entidad autoinmune

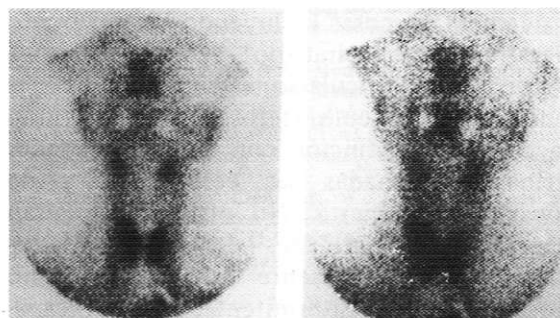


Figura 11. Caso No. 10. Gammagrafía de glándulas salivares (Pertecnetato 99 m - Tc). A. Luego de la administración del radioisótopo se obtiene muy pobre concentración del trazador en ambas parótidas, la cual apenas supera el trazado general de fondo circundante. B. Aunque existe respuesta al estímulo cítrico con vaciamiento de la glándula al minuto 14, aquella es deficiente.

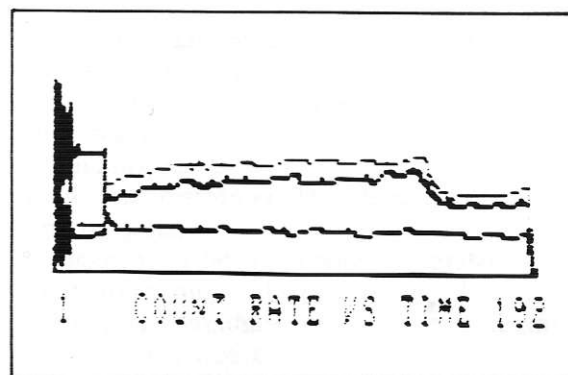


Figura 12. Caso No. 10. La curva correspondiente a la gammagrafía obtenida durante el tiempo de estudio, muestra la escasa captación del radioisótopo con una pendiente muy débil; el descenso brusco de la curva corresponde al vaciamiento post-estímulo: tal caída es sin embargo mucho menos marcada que en glándulas normales. En la fotografía las dos líneas superiores indican cada una de las glándulas parótidas; la inferior, el ruido de fondo.

del tejido conectivo al lado de la artritis reumatoide, el lupus eritematoso sistémico, la esclerosis sistémica, la polimiositis, la enfermedad mixta del tejido conectivo para no mencionar sino las más comunes. La existencia de manifestaciones glandulares y extraglandulares extienden considerablemente su espectro y no pocas veces lo hace confuso; sus relaciones con las demás conectivitis son difíciles de establecer tanto en el plano clínico como seroinmunológico (21, 26).

Fuera de los síntomas propios (queratoconjuntivitis sicca, xerostomía, sequedad de piel

y de otras mucosas incluyendo las del tracto digestivo y respiratorio), el compromiso frecuente de articulaciones sinoviales, vainas tendinosas, músculo, serosas, hígado, riñón hace que su distinción con las enfermedades arriba mencionadas sea complicada y no pocas veces incierta. No obstante, resaltan algunas particularidades de los resultados expuestos en el presente trabajo: artritis no erosiva crónica o intermitente, a veces incapacitante durante los períodos de recrudescencia, con deformidades semejantes a las del lupus eritematoso sistémico (12), mialgias en ocasiones muy severas sin evidencia histológica, electromiográfica o enzimática de miopatía, fenómeno de Raynaud el cual es más frecuente que en la artritis reumatoide (14).

En algunos enfermos sorprende la gravedad subjetiva y la incapacidad funcional comparadas con la pobreza de los signos clínicos, se tiene la impresión de estar ante un síndrome de fibrositis a no ser por las anomalías seroinmunológicas. Al contrario del lupus eritematoso sistémico la afectación cutánea o del sistema nervioso central es infrecuente y raras la miositis y la glomerulonefritis. Comparativamente, sin embargo, la púrpura y la neuropatía periférica son más comunes en el síndrome de Sjögren que en la artritis reumatoide y el lupus eritematoso sistémico (12,27).

En las pacientes de este estudio no se encontró ninguno de estos componentes pero es posible que la muestra no haya sido suficientemente grande. En términos generales las diferencias clínicas y de laboratorio son precisas con la esclerosis sistémica, la polimiositis y la poliarteritis nudosa. En los casos descritos aquí y en algunos otros no incluidos las dificultades surgían cuando se quería excluir artritis reumatoide, lupus eritematoso y enfermedad mixta del tejido conectivo. De hecho, se diagnosticaron y trataron inicialmente como artritis reumatoide dos de las pacientes (casos 2 y 3), posteriormente en una de ellas (caso 2) se evocó la enfermedad mixta del tejido conectivo; en otra (caso 7) el motivo de consulta fue básicamente dolor en uno de los hombros; en fin en la paciente No. 8 en

dos oportunidades diferentes le habían diagnosticado lupus eritematoso sistémico. Si se aplican los criterios de la American Rheumatism Association para el diagnóstico de artritis reumatoide es posible que en dos pacientes se pueda inferir este diagnóstico pero el seguimiento durante varios años de la evolución clínica y radiológica no se dirige hacia ninguna de las formas conocidas de ella y característica crucial, en todas las pacientes con manifestaciones extraglandulares importantes, los esferoides constituyen el único tratamiento eficaz.

En estos diez casos llama la atención la gran frecuencia del factor reumatoide positivo (9/10), de la elevación de la inmunoglobulina G (9/10) y de los anticuerpos antinucleares positivos (9/10) todos con un patrón moteado. Con el fin de definir mejor las características del síndrome de Sjögren en nuestro medio, próximamente practicaremos los anticuerpos anti-SSA y anti-SSB y determinaremos el HLA-DR en nuestros pacientes.

Finalmente queda por esclarecer la relación substancial de fondo del síndrome de Sjögren primario y de la forma asociada. Hay diferencias genéticas (11) pero inmunológicamente existe controversia respecto a la especificidad de los sistemas antigénicos SS-A y SS-B (8, 11, 28, 29).

¿En el síndrome de Sjögren asociado a otras enfermedades autoinmunes se trata de repercusión directa sobre el aparato glandular exocrino del agente nosológico y de los mecanismos patogénicos responsables de la enfermedad de base o de la aparición de otra enfermedad concomitante provocada por la hiperreactividad de los linfocitos B derivada del trastorno de fondo? No se sabe si el síndrome de Sjögren es la expresión clínica de un trastorno inmune propio y exclusivo o si comparte elementos comunes con la patogenia de las demás conectivitis. Los síntomas y signos comunes al síndrome y a las otras enfermedades (fenómeno de Raynaud, vasculitis, artritis, fibrosis pulmonar) podrían ser causados por los mismos desarreglos inmunológicos pero también podrían no serlo por lo menos en las fases tempranas de la enfermedad y solo compartir fenómenos relativamente tardíos

(inflamación, producción de anticuerpos, etc). O quizá se trate de respuestas parcialmente semejantes del sistema inmunológico a agentes etiológicos diferentes. Cualquiera que sea la solución es evidente que desde la primera descripción de la asociación de queratoconjuntivitis sicca y artritis en 1933 hasta hoy el síndrome de Sjögren ha cambiado de sitio: no puede mirarse más como el hermano menor de las otras conectivitis sino como una entidad independiente con caracteres clínicos y seroinmunológicos que le imprimen una identidad particular y que luego de su reubicación lo coloca si no como la enfermedad autoinmune más común por lo menos como una de las más frecuentes.

SUMMARY

Primary and secondary Sjögren's syndrome is one of the commonest connective tissue diseases. The primary variety (non associated to other autoimmune diseases) is not well known in Colombia. In this paper 10 cases of primary Sjögren's syndrome are reported; their clinical manifestations, variable involvement of exocrine secretions (sicca syndrome) and characteristic immunological alterations: Hypergammaglobulinemia, positive antinuclear antibodies with negative ANTI-DNA, RNP and Sm and, above all, negative HLA-B8 in all patients, are discussed. A careful correlation between the sicca syndrome, the symptoms of extraglandular involvement and the characteristic immunological alterations make possible to establish the diagnosis without difficulty.

AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen al doctor Jorge Armando Pérez, Director del Departamento de Imágenes Diagnósticas de la Facultad de Medicina, Universidad Nacional, Bogotá, por la ayuda prestada en el análisis radiológico.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- SHARP GC, IRWIN WS, TAN EM, et al. Mixed connective tissue disease. An apparently distinct rheumatic disease syndrome associated with a specific antibody to an extractable nuclear antigen (ENA). *Am J Med* 1972; 52: 148-159.
- 2.- STRAND V, TALAL N. Advances in the diagnosis and concepts of Sjögren's syndrome (Autoimmune exocrinopathy). *Bull Rheum Dis* 1979;30: 1046-1052.
- 3.- MASON AM, GRUMPEL JM, GOLDING PL. Sjögren's syndrome. A clinical review. *Semin Arthritis Rheum* 1973;2:301-328.
- 4.- MOUTSOPOULOS HM (Moderator). Sjögren's syndrome (Sicca syndrome): Current issues. *Ann Intern Med* 1980; 92 (part I): 212-226.
- 5.- PENA M, LIZARAZO H, CHALEM F, et al. Síndrome de Sjögren en artritis reumatoidea. *Acta Med Col* 1976; 1: 251-259.
- 6.- BLOCH KJ, BUCHANAN WW, WOHL MJ et al. Sjögren's syndrome. Clinical Association and immunological phenomena. *Q J Med* 1973; 42: 513-548.
- 7.- SHEARN MA. Sjögren's syndrome. Philadelphia: WB Saunders Co, 1971.
- 8.- MARTINEZ-LAVIN M, VAUGHAN JH, TAN EM. Autoantibodies and the spectrum of Sjögren's syndrome. *Ann Intern Med* 1979; 91: 185-190.
- 9.- DANIELS TE. Labial salivary gland biopsy in Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum* 1984; 27: 147-156.
- 10.- ALSPAYGH MA, WHALEY K. Sjögren's syndrome. In: KELLEY WN, HARRIS ED Jr, RUDDY S, SLEDGE CB eds. *Textbook of rheumatology*. Philadelphia: WB Saunders Co, 1981: 971-999.
- 11.- MOUTSOPOULOS HM, MANN DL, ARMEAD HJ et al. Genetic differences between primary and secondary sicca syndrome. *N Engl J Med* 1979; 301: 76-L-763.
- 12.- BLOCH KJ, BUCHANAN WW, WOHL MJ et al. Sjögren's syndrome: A clinical, pathological and serological study of 62 cases. *Medicine (Baltimore)* 1965; 44: 187-195.
- 13.- VANSELOW NA, DODSON VN, ANGELY DC, et al. A clinical study of Sjögren's syndrome. *Ann Intern Med* 1963; 58: 124-132.
- 14.- MOUTSOPOULOS HM, WEBBER BL, VLAGOPOULOS TP et al. Differences in the clinical manifestations of Sicca syndrome in the presence and absence of rheumatoid arthritis. *Am J Med* 1979; 66: 733-736.
- 15.- STRIMLAM CV, ROSENOW EC, DIVERTIE MB et al. Pulmonary manifestations of Sjögren's syndrome. *Chest* 1976; 70: 354-361.
- 16.- DENKO CW, OLD JW. Myopathy in the sicca syndrome (Sjögren's syndrome). *Medicine (Baltimore)* 1969; 5: 631-637.
- 17.- DOIG JA, WHALEY K, DICK WC, et al. Otolaryngological aspects of Sjögren's syndrome. *B Med J* 1971; 4: 460-464.
- 18.- SILBERBERG DH, DRACHMAN DA. Late Life Myopathy of Sjögren's syndrome. *Arch Neurol* 1962; 6: 428-434.
- 19.- FYE KH, TERASAKI PI, MICHALSKI JP et al. Relationship of HLA-DW3 and HLA-B8 to Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum* 1978;21: 337-342.
- 20.- CHUSED TM, KASSAN SS, OPELZ G, et al. Sjögren's syndrome associated with HLA-DW3. *N Engl J Med* 1977; 296: 895-897.
- 21.- KLIPPEL JH. Sjögren's syndrome and systemic lupus erythematosus, pp 17-219. In: MOUTSOPOULOS HM (Moderator): Sjögren's syndrome (Sicca syndrome). Current issues. *Ann Intern Med* 1980; 92 (Part I) 212-226.
- 22.- GOLDING PL, BOWN R, MASSON AM et al. Sicca complex in liver disease. *Br Med J* 1970; 4: 340-342.
- 23.- GOLDING PL, SMITH M, WILLIAMS R. Multisystem involvement in chronic liver disease. *Am J Med* 1973; 55: 772-782.
- 24.- ALARCON-SEGOVIA D, DIAZ-JOUANEN E, FISHBEIN E. Features of Sjögren's syndrome in primary biliary cirrhosis. *Ann Intern Med* 1973; 79: 31-36.
- 25.- SHARP CG, SINGSEN BH. Mixed connective tissue disease. In: McCARTY DJ, col. *Arthritis and Allied conditions*. Tenth edition. Philadelphia: Lea Febiger 1983: 774-778.
- 26.- SHEARN MA. Sjögren's syndrome. *Med Clin North Am* 1977; 61: 207-282.
- 27.- MOUTSOPOULOS HM, BALOW JE, LAWLEY TJ, et

- al. Immune complex glomerulonephritis in Sicca syndrome. *Am J Med* 1978; 64: 955-960.
- 28.- MANTHORPE R, TEPPA AM, BENDIXEN G, et al Antibodies to SS-B in chronic inflammatory connective tissue disease. *Arthritis Rheum* 1982; 25: 662-666.
- 29.- HARMON C, TAN EM. A clinical review of patients with the SS-A antibody (Abstract 7). Western regional meeting. American Rheumatism Association, 1979.