

Síndrome de Sjögren primario y enfermedad quística pulmonar: reporte de un caso

Primary Sjögren syndrome and pulmonary cysts disease: case report

Paulina García Guerrero¹, Viviana López Mora², Felipe Sánchez Vaca³.

Médico Especialista en Medicina Interna, Hospital Axxis, Hospital Vozandes, Quito, Ecuador¹;

Médico General, Residente Hospital Axxis, Quito, Ecuador²; Médico General, Quito, Ecuador³.

Recibido: 08/07/2018 Aceptado: 26/08/2018

Resumen:

El síndrome de Sjögren (SS) es una enfermedad inflamatoria, autoinmunitaria crónica de etiología desconocida, caracterizada por infiltración del tejido glandular y extraglandular por linfocitos y células plasmáticas. Presenta manifestaciones glandulares (xerofthalmia y xerostomía) y extraglandulares (50%); v.gr.: pulmonares (11%) –las más comunes son la enfermedad intersticial linfocítica y la enfermedad quística pulmonar (25%)–; las manifestaciones extraglandulares preceden, muchas veces, a las manifestaciones glandulares; por este motivo su diagnóstico se confunde o se retrasa.

Caso clínico: paciente de sexo femenino, 71 años de edad, con antecedentes de hipertensión arterial e hipotiroidismo. Hospitalizada por astenia, tos seca y disnea de medianos esfuerzos. Revisión de aparatos y sistemas: xerofthalmia y xerostomía. Exámenes complementarios: Rx tórax: opacidades difusas redondeadas en ambos campos pulmonares; tomografía simple de tórax: múltiples lesiones quísticas predominantes en los lóbulos inferiores y calcificaciones nodulares. Se amplían los estudios para determinar la etiología: exámenes inmunoquímicos: anti SSA/Ro 200 U/ml (< 20 UE/ml), anti SSB/La 84,4U/ml (< 20 UE/ml), anticuerpos antinucleares 1/160 ($\leq 1/40$), factor reumatoideo 49,9UI/ml (< 20 UI/ml). Se sospecha síndrome de Sjogren y realiza sialografía de parótidas que evidencia obstrucción y procesos inflamatorios de los conductos parotídeos. Biopsia de labio inferior: mucosa revestida por epitelio escamoso, edema intercelular y exocitosis linfocitaria. El estroma contiene infiltrado linfomononuclear disperso característico del SS. Una vez confirmado el diagnóstico, se trata con corticoides y tratamiento específico del ojo y boca seca.

Palabras claves: síndrome de Sjögren (SS), enfermedad quística pulmonar, enfermedad pulmonar intersticial.

Abstract:

Context: Sjögren's syndrome (SS) is an inflammatory, chronic autoimmune disease of unknown etiology, which is characterized by infiltration of glandular and extraglandular tissue by lymphocytes and plasma cells. It presents glandular manifestations (xerophthalmia and xerostomia), as extraglandular (50%). Within these, there are pulmonary manifestations (11%), the most common manifestation being lymphocytic interstitial disease followed by cystic lung disease (25%). Its manifestations often precede the glandular manifestations so that the diagnosis of it is confused or delayed.

Case presentation: A 71-year-old female patient with a history of high blood pressure and hypothyroidism. Hospitalized for presenting asthenia, dry cough and dyspnea to the medium efforts. In the review of all systems, she referred xerophthalmia and xerostomia. The following exams were carried out: Rx thor-ax: rounded diffuse opacities in both pulmonary fields, is complemented with simple chest Tomography: Multiple pre-dominant cystic lesions in lower lobes and nodular calcifications. It was decided to expand the studies to determine etiology and see if it is related to its xerophthalmia and xerostomia characteristic of SS. Immunochemical tests were performed. The results: anti-SSA / Ro 200 U / mL (< 20 EU / mL); anti SSB / 84.4U / mL (< 20 EU / mL); antinuclear antibodies with fine granular pattern 1/160 ($\leq 1/40$) Rheumatoid factor 49.9UI / mL (< 20 IU / mL). With the suspicion of Sjogren's syndrome, parotid sialography is performed, obstruction is evidenced and chronic inflammatory processes of parotid ducts. Lower lip biopsy: Mucosa lined by squamous epithelium with intercellular edema and exocytosis of small lymphocytes. The stroma contains mild scattered lymphomononuclear infiltrate characteristic of SS. Confirmed diagnosis of SS managed with corticosteroids and specific treatment of eye and dry mouth.

Key words: Sjögren syndrome (SS), cystic lung disease, interstitial lung disease.

Correspondencia: Dr. Felipe Sánchez
Teléfono: (593) 984 945 100
email:felipesanchez25@hotmail.com

INTRODUCCIÓN

El síndrome de Sjögren (SS) es una enfermedad crónica, autoinmunitaria que afecta principalmente a las glándulas exocrinas; v.gr.: glándulas lacrimales y salivales produciendo sequedad¹; se asocia con síntomas extraglandulares. El SS primario no se asocia con ninguna enfermedad; el secundario se asocia con otra enfermedad –especialmente reumática–: la más frecuente es la artritis reumatoide (AR). Afecta generalmente a los adultos (0,5 a 1%); su prevalencia es mayor en las mujeres 9:1.³

Los síntomas principales están relacionados con la destrucción glandular: xeroftalmia, xerostomía, sequedad vaginal. La afectación leve es más frecuente; en cambio la sistémica es de mal pronóstico.²

La afectación pulmonar se caracteriza por enfermedad quística pulmonar, enfermedad intersticial linfocítica del pulmón, infiltrado nodular pulmonar, entre otros.²

CASO CLÍNICO

Paciente de sexo femenino, 71 años de edad, con antecedentes de hipertensión arterial en tratamiento con losartán 50 mg diarios, hipotiroidismo en tratamiento con levotiroxina 100 mcg cada día. Antecedentes familiares de artritis reumatoide. Acude a consulta externa por presentar síntomas de infección de vías urinarias que no cede con el tratamiento ambulatorio. Además, presenta disnea, tos, decaimiento.

Examen físico: presión arterial: 100/80 mmHg, FC: 92 lpm, FR: 24 rpm, temperatura bucal 36.5 °C, SatO₂ 90% aire ambiente. Consciente, orientada. Eritema conjuntival, xerostomía, xerosis. Ruidos cardíacos: rítmicos, no soplos. Campos pulmonares: murmullo vesicular disminuido en ambos campos de predominio derecho, estertores basales y pectoriloquia derecha. Abdomen: no distendido, ruidos hidroaéreos presentes, no visceromegalías, puntos ureterales superior y medio derechos positivos, puñopercusión renal derecha positiva. Extremidades: acropaquia, movilidad de las rodillas dolorosa; masa muscular disminuida.

Con la sospecha de neumonía se la hospitaliza para precisión diagnóstica y tratamiento.

Durante su hospitalización se realiza indagación más profunda. Refiere como antecedente que hace 1 año y medio presentó inflamación importante de la glándula parótida la cual fue tratada ambulatoriamente con antibioticoterapia. Luego aparece sequedad de la piel, fragilidad ungueal, dolor articular –especialmente de las rodillas– y tos seca esporádica acompañada de disnea.

Rx de tórax: opacidades difusas redondeadas de distribución aleatoria en ambos campos pulmonares, de predominio derecho (**Gráfico 1**). Se complementa con tomografía simple de tórax: múltiples lesiones quísticas de contenido aéreo que miden hasta 39 mm, de paredes finas y distribución difusa en los campos pulmonares, aunque predominan en los lóbulos inferiores (**Gráficos 2 y 3**).

Con estos exámenes se sospecha neumonía intersticial linfocítica asociada con enfermedad autoinmunitaria y, por la alta sospecha de SS, se realizan otros exámenes para confirmar la etiología.

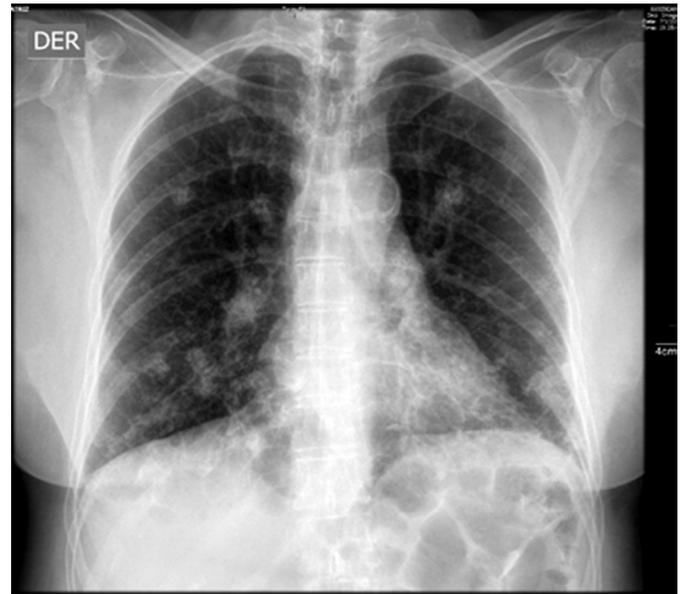


Gráfico 1. Rx AP Tórax: opacidades difusas redondeadas de distribución aleatoria en ambos campos pulmonares con mayor cantidad en campo derecho.

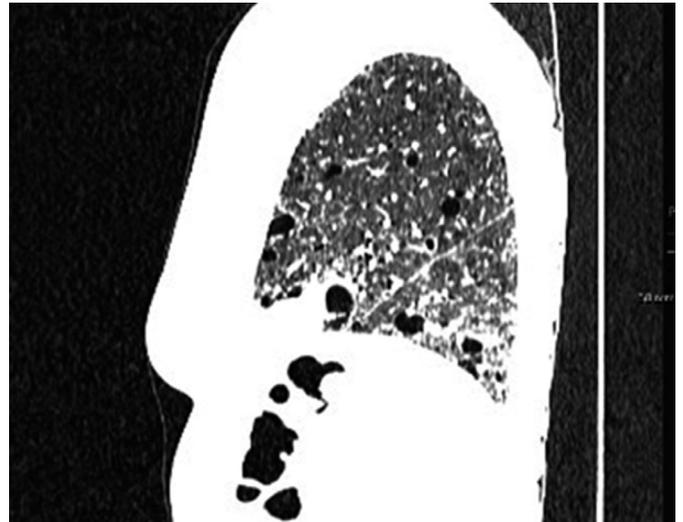


Gráfico 2. TAC simple tórax: lesiones quísticas de paredes finas, de distribución difusa y pre-dominio en los lóbulos inferiores.

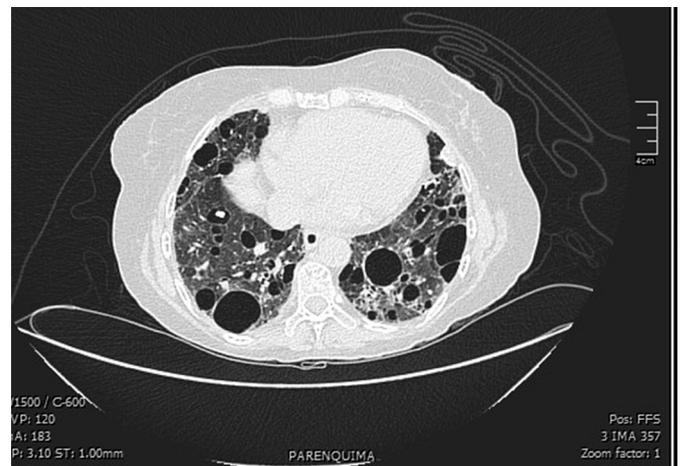


Foto 3. TAC simple tórax: múltiples lesiones quísticas de contenido aéreo, de hasta 39 mm, de paredes finas, distribuidas de forma difusa en los campos pulmonares, con predominio en los lóbulos inferiores.

Resultados: Inmunitarios: anticuerpos antinucleares positivos 1/160 ($\leq 1/40$), factor reumatoideo 49.9 UI/ml (< 20 IU / ml), anti RO positivo > 200 U/ml (< 20 EU / ml), anti LA positivo 84.4 U/m (< 20 EU / ml), anti ADN negativo. Biopsia de labio: proceso crónico con exocitosis de linfocitos, estroma con infiltrado linfomononuclear. Espirometría: normal sin evidencia de enfermedad obstructiva ni restrictiva. Broncoscopia: normal y negativa de malignidad. Sialografía bilateral de parótidas: obstrucción parcial y proceso inflamatorio de los conductos parotídeos (**Gráfico 4**).



Foto 4. Sialografía bilateral de las parótidas: obstrucción parcial y proceso inflamatorio de conductos parotídeos.

Tratamiento: antibioticoterapia, corticoides y nebulizaciones. Presentó mejoría de sus síntomas urinarios y respiratorios incluyendo su disnea, con buena respuesta. Los criterios diagnósticos de SS y, su alta correlación con los hallazgos radiográficos, se asoció con afectación pulmonar por enfermedad quística. Al momento se encuentra en seguimiento por el departamento Neumología y Reumatología.

DISCUSIÓN

El SS es un trastorno autoinmunitario crónico de etiología desconocida, que se caracteriza por infiltración linfoplasmocitaria de las glándulas exocrinas con destrucción epitelial, provocando un síndrome seco definido por sequedad oral (xerostomía) y ocular (xerofalmía). Puede ser primario o secundario, generalmente autoinmunitario, asociado con artritis reumatoide o lupus eritematoso sistémico. Se presenta en 0,5 a 3% de la población; predomina en las mujeres (9:1 en relación con los hombres).

Las manifestaciones iniciales pueden ser inespecíficas v.gr.: artralgia, fatiga y fenómeno de Raynaud y, por regla general, transcurren 8 a 10 años desde que aparecen los síntomas has-

ta la manifestación evidente de la enfermedad. Los síntomas principales se relacionan con la disminución de la función lagrimal y de la glándula salival.

Entre las manifestaciones glandulares encontramos xerofalmia; este síntoma se encuentra en casi todos los pacientes con SS, y puede llegar a causar lesiones queratoconjuntivales. Xerostomía, síntoma que causa gran molestia en los pacientes ya que dificulta las actividades diarias como comer, hablar, dormir. Esta puede ser la causa para acudir al médico e iniciar la investigación. Complicaciones posibles: tumefacción parotídea; otras: xerosis, sequedad nasofaríngea, xerodermia, sequedad vaginal.^{6,8}

Diagnóstico: para que sea adecuado es importante realizar la historia clínica completa y correlacionar con los criterios propuestos por el American College of Rheumatology (**Tabla 1**).

Tabla 1.

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE SÍNDROME DE SJÖGREN (ACR)	
1.	Anticuerpos anti-Ro y/o anti-La positivos o factor reumatoideo positivo y anticuerpos antinucleares: títulos $\geq 1:320$.
2.	Score de tinción ocular ≥ 3 (en pacientes que no estén en tratamiento con lágrimas artificiales).
3.	Presencia de sialadenitis linfocítica focal con un score de focus ≥ 1 focus / 4 mm ² en la biopsia de glándula salival labial.

Manifestaciones extraglandulares: presentes en hasta 65% de los pacientes. Se deben añadir los resultados positivos de anticuerpos¹⁰ (**Tabla 2**).

Tabla 2.

INCIDENCIA DE LAS MANIFESTACIONES EXTRAGLANDULARES	
Artralgias o artritis	60%
Fenómeno de Raynaud	37%
Linfadenopatías	14%
Afección pulmonar	11%
Vasculitis	9%
Afección renal	6%
Linfomas	6%
Esplenomegalia	3%
Neuropatía periférica	2%
Miositis	1%

Debido a los hallazgos, nos enfocaremos en las manifestaciones del aparato respiratorio. Algunos autores han descrito compromiso pulmonar en el 75% de pacientes con SS –predomina la enfermedad pulmonar intersticial seguida por la enfermedad de la vía aérea pequeña.⁹

Las principales son la enfermedad obstructiva de la vía aérea manifiesta por tos crónica –síntoma inicial–, disnea y quistes pulmonares. El hallazgo histológico frecuente de la enfermedad pulmonar intersticial es la neumonitis intersticial linfocítica o bronquiolitis obliterante, linfoma pulmonar, pseudo-linfoma y manifestaciones pleurales.⁶ Otras manifestaciones del aparato respiratorio son: rinitis atrófica, xerotraquea, hipereactividad bronquial y pseudolinfoma.⁹

La afectación pulmonar se explica por el infiltrado linfocita-

rio que origina una disminución de la secreción de la mucosa asociada con aumento de su viscosidad que forma tapones de moco en los bronquios que ocasionan sobreinfecciones, disminución del surfactante alveolar y atelectasias laminares.⁷ Se puede localizar en zonas peribronquiales-bronquiolares (generando enfermedad obstructiva o bronquiolitis obliterante).^{6,7}

Diagnóstico: se establece de acuerdo a la sintomatología, imagen, pruebas de función pulmonar, inmunología e histología. Las descripciones imagenológicas –especialmente la TAC– evidencian principalmente compromiso intersticial con opacidad en vidrio esmerilado. Se ha descrito también, engrosamiento interlobular septal, micronódulos, patrón en panel de abejas y bronquiectasias.⁸; lo cual concuerda con lo descrito en la paciente del caso. Otros autores han encontrado, más frecuentemente, estadios más avanzados; v.gr.: fibrosis pulmonar y compromiso seco traqueobronquial. En el pulmón se puede encontrar lesiones que ocupan espacio o cavidades; v.gr.: bulas y quistes, que son el resultado de la destrucción, dilatación y confluencia de la vía aérea en los espacios distales al bronquiol terminal. Los quistes son cavidades con paredes epiteliales, su tamaño puede oscilar entre 2 y 10 cm.

Objetivos de la terapia del SS: mejorar los síntomas de sequedad del ojo seco y de la boca, prevenir las complicaciones de la sequedad mucosa (caries, ulceración corneal o infección oral por *Candida*) y detectar y controlar las manifestaciones sistémicas. El abordaje de las manifestaciones extraglandulares –erupciones cutáneas, artritis, vasculitis y manifestaciones pulmonares y renales– es generalmente similar al utilizado en el lupus eritematoso sistémico (LES) o la artritis reumatoide (AR), dependiendo de la manifestación y su severidad.^{11,12}

El tratamiento de la linfoproliferación glandular y las manifestaciones extraglandulares más graves incluyen, generalmente, glucocorticoides, antimaláricos (hidroxicloroquina), antirreumáticos modificadores de la enfermedad convencional no biológicos (DMARD) como metotrexato, leflunomida, azatioprina, sulfasalazina, ácido micofenólico y ciclosporina, y otros agentes potentes que incluyen ciclofosfamida (fármaco alquilante) y rituximab (anticuerpos anti-CD20).¹¹

CONCLUSIONES

Es importante considerar que en un paciente con SS lo primero es determinar si es primario o secundario y luego investigar si existe afección extraglandular (principalmente aquellas que alteran la calidad de vida y el pronóstico, especialmente las manifestaciones pulmonares) con el fin de detectarla a tiempo y evitar su progresión hacia fibrosis pulmonar.

AGRADECIMIENTO

Agradecemos de manera especial a la Dra. Catalina Calle (del Departamento de Neumología, Hospital Axxis) y a la Dra. Verónica Villacis (del Departamento de Reumatología) que colaboraron en el diagnóstico y manejo de la paciente y continúan realizando su seguimiento.

GRADO DE CONTRIBUCIÓN

Dra. Paulina García: diseño, coordinación y corrección de redacción, y aprobación del caso.

Dra. Viviana López: recolección de datos, redacción e investigación.

Dr. Felipe Sánchez Vaca: recolección de datos, redacción e investigación.

CONFLICTOS DE INTERÉS

No hay conflicto de interés que declarar.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS Y FUENTES DE INFORMACIÓN

1. Rojas Villarraga A, Méndez Patarroyo P, Iglesias Gamarra A, Rondón Herrera F, Sánchez Contreras Á, Restrepo Suárez JF. Enfermedad quística pulmonar y síndrome de Sjögren. *Rev Colomb Reumatol* 2002;9(2):131-139.
2. Mejía-Vallejo J, Carrillo-Bayona J, Iglesias-Gamarra A, Rondón F, Sánchez Contreras Á, Restrepo José F. Síndrome de Sjögren primario con neumonía intersticial linfocítica y enfermedad quística pulmonar. *Rev Colomb Reumatol* 2007;14(3):232-236.
3. Ladino RM, Gasitulli OA, Campos MX. Síndrome de Sjögren: caso clínico. *Rev Chil Pediatr* 2015;86(1):47-51.
4. Díaz Paúl SC, Velásquez Franco CJ, Pinto Peñaranda LF, Márquez Javier D. Síndrome de Sjögren: revisión clínica con énfasis en las manifestaciones der-matológicas. *Rev Colomb Reumatol* 2008;15(1):35-48.
5. Fajre X, Aspillaga M, McNab M, Navarrete J, Sanhueza V, Benedetto J. Posible asociación autoinmune entre síndrome de Laugier-Hunziker y síndrome de Sjögren: reporte de un caso y revisión de la literatura. *Rev Med Chile* 2017;144(5):671-674.
6. Øyvind Palm, Torhild Garen, Tone Berge Enger, Janicke Liaaen Jensen, May-Brit Lund, Trond Mogens Aaløkken y Jan Tore Gran. Clinical pulmonary involvement in primary Sjögren's syndrome: prevalence, quality of life and mortality - a retrospective study based on registry data. *Rheumatology* 2013;52:173-179.
7. Sao Ito, Sonoko Nagai, Masanori Kitaichi, Andrew G. Nicholson, Takeshi Johkoh, Satoshi Noma, Dong Soon Kim, Tomohiro Handa, Takateru Izumi, Michiaki Mishima. Pulmonary manifestations of primary Sjögren's syndrome. A clinical, radiologic and pathologic study. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171:632-638.
8. Salaffi F, P. Manganeli M, Carotti M, Baldelli S, Blasetti P, Subiaco S, Binci MC, Bichi Sechi E, Amici F, Cervini A. A longitudinal study of pulmonary involvement in primary Sjögren's syndrome: relationship between alveolitis and subsequent lung changes on high-resolution computed tomography. *British Journal of Rheumatology* 1998;37:263-269.
9. Ito I, Nagai S, Kitaichi M, Nicholson AG, Johkoh T, Noma S, Kim DS, Handa T, Izumi T, Mishima M. Pulmonary manifestations of primary Sjögren's syndrome: a clinical, radiologic and pathologic study. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171(6):632-638.
10. Ramos-Casals M, García-Carrasco M, Gil V y Claver G. El síndrome de Sjögren. *Servicio de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas. Hospital Clínic. Barcelona, España. Octubre 2003;LXV(1.492):17-23.*
11. Alan BN, Frederick V. Treatment of Sjögren's syndrome: constitutional and non-sicca organ-based manifestations. *UptoDate* (2017).
12. Rosas Gómez de Salazar J, Senabre Gallego JM, Santos Ramírez C. Manejo de las manifestaciones extraglandulares del síndrome de Sjögren primario. *Sección Reumatología, Hospital Marina Baixa, Villajoyosa, Alicante, España, Reumatol Clin* 2010;6(Supl 2):6-11.
13. Masegosa-Casanova S, Riveros-Frutos A, Sanint J, Olive A. Quistes pulmonares asociados a síndrome de Sjögren primario; pulmonary cysts associated with primary Sjögren's syndrome. *Reumatol Clin* 2016;12:116-118.