

ESCLEROSIS SISTÉMICA PROGRESIVA Y SÍNDROME DE SJÖGREN

Progressive systemic sclerosis and Sjögren's syndrome.

Dr. Rafael Pila Pérez^I; Dra. Margarita Pila Peláez^{II}; Dr. Pedro Rosales Torres^{III}; Dr. Rafael Pila Peláez^{IV}

- I. Especialista de II Grado en Medicina Interna. Profesor Titular. Hospital Provincial Docente Clínico Quirúrgico "Manuel Ascunce Domenech. Camagüey.*
 - II. Especialista en Estomatología General Integral.*
 - III. Especialista de I Grado en Anatomía Patológica. Profesor Instructor.*
 - IV. Especialista de II Grado en Medicina Interna. Profesor Asistente.*
-

RESUMEN

Se presenta el caso de una paciente de 46 años con antecedentes de haber sido diagnosticada y tratada en este hospital hace tres años de una esclerosis sistémica progresiva difusa. Luego fue ingresada con manifestaciones sistémicas propias de esta enfermedad asociada a un síndrome de Sjögren

dado por sequedad de mucosas, (xerostomía y xeroftalmia) y tumefacción parotídea. El estudio de laboratorio incluyendo estudios inmunológicos e histopatológicos de piel y mucosas realizados anteriormente permitió arribar al diagnóstico de esclerosis sistémica progresiva, mientras que el estudio actual incluyendo el oftalmológico (test de Schirmer, Rosa de Bengala, biomicroscopia), gammagrafía parotídea, así como la biopsia labial, demostraron la coexistencia de un síndrome de Sjögren. Igualmente se corroboró que la terapéutica utilizada fue la correcta en esta asociación teniendo en cuenta la respuesta de la misma.

Se concluye que la búsqueda sistemática de rasgos compatibles con Síndrome de Sjögren en los pacientes con esclerosis sistémica progresiva debe tratar de resolver en el futuro esta interesante cuestión.

DeCS: esclerodermia sistémica; síndrome de sjögren

ABSTRACT

A case of a 46 years-old patient with antecedents to have been diagnosed and treated in this hospital three years ago with a diffuse progressive systemic sclerosis, was presented. Then she was admitted with typical systemic manifestations of this disease associated to a Sjögren's syndrome given by dryness of mucous membranes, (xerostomia and xerophthalmia) and parotid tumefaction. The laboratory study, including immunologic and histopathologic studies of skin and mucous membranes previously carried out, allowed to diagnose the progressive systemic sclerosis, while the current study, including the ophthalmologic study (Schirmer test, rose bengal, biomicroscopy), parotid gammagraphy, as well as the labial biopsy, showed the coexistence of a Sjögren's syndrome. Likewise it was corroborated that the therapeutics utilized was the correct one in this association, taking into account its response. The systematic search of compatible characteristics with Sjögren's Syndrome in

patients with progressive systemic sclerosis should continue in order to solve in the future this interesting question.

DeCS: sclerodermia systemic; sjogren's syndrome

INTRODUCCIÓN

El síndrome de Sjögren (SS), definido clásicamente por la asociación de queratoconjuntivitis seca, xerostomía y artritis reumatoide¹, ha visto últimamente incrementado su interés diagnóstico por dos hechos fundamentales, en primer lugar por su contexto inmunológico y el descubrimiento de nuevos sistemas antigénicos que permiten diferenciar el SS asociado a otras enfermedades, del SS aislado (sicca síndrome o SS primario)², y además por el aspecto epidemiológico propiamente dicho de este síndrome, ya que se ha descrito asociado a prácticamente todas las conectivopatías y otras enfermedades con base patogénica inmune.³

Es poco conocida la incidencia real de asociación del SS, o más propiamente dicho el componente seco de este síndrome con las diversas conectivopatías y enfermedades autoinmunes. Está aceptado desde hace mucho tiempo, y la práctica clínica diaria lo demuestra, que es frecuente la asociación SS y artritis reumatoide.¹ No obstante, es menos conocida dicha asociación con otras conectivopatías y en concreto con la esclerosis sistémica progresiva (ESP). Existen pocos estudios con series amplias que permiten delucidar este tema.⁴⁻⁶

Presentación del caso

R.G.R., mujer de 46 años, desde hace cinco años atrás presentó episodios de dolores articulares asociados a lesiones en piel dados por tirantez y tumefacción en brazos, antebrazos, pies y dolor y tumefacción en articulaciones de ambas manos, fenómenos de Raynaud, cambios de

pigmentación cutánea acompañados de un empastamiento subcutáneo duro, tenso sin fovea (Figuras 1y 2), además de este cuadro clínico fue estudiada y concluida como una E.S.P. hace tres años aproximadamente.



Fig.1. Obsérvese las características de los dedos en forma de huso y la afectación de la piel de ambas manos



Fig.2. Afectación de las articulaciones metacarpofalángicas bilaterales y simétricas. Obsérvese el fenómeno de Raynaud bilateral

Continuó su tratamiento por el especialista de Medicina General Integral de su municipio hasta hace 15 días que fue remitida a nuestro hospital y se ingresó para su estudio.

En esta ocasión llamaba la atención la sequedad de conjuntiva ocular bilateral y de la mucosa bucal con aumento de ambas regiones parotídeas. Existía como en el ingreso anterior inflamación de varias articulaciones, la piel se

desplaza con dificultad sobre los planos profundos, fenómeno de Raynaud en los ambos miembros superiores y cambios de coloración en la piel de todo el cuerpo, no telangiectasias ni esclerodactilia. La paciente aquejaba disnea y dificultad a la deglución. Llamó la atención el aspecto de la paciente en relación a su ingreso anterior donde se evidenciaba la clásica facie de la “ardilla” o de “tapir” de estos pacientes, así como las febrículas vespertinas con anorexia y pérdida de peso.

Exploración cardiorrespiratoria y abdominal: normal. TA 110/70mmHg. Ruidos cardíacos rítmicos y golpeados. Frecuencia cardíaca: 80 latidos x min. Pulsos periféricos: palpables. No dolor a la movilización ni a la palpación de las masas musculares.

Estudio analítico (muchos de ellos practicados en otros hospitales fuera de la ciudad, incluso de la provincia); hematíes $3.5 \times 10^{12}/l$ Hb: 10.1g/l Hto: 0.33 Leucocitos $9.200 \times 10^9/l$ con diferencial normal, velocidad de sedimentación globular 75 la hora, glucemia, creatinina, ácido úrico, iones, enzimas pancreáticas: normales. VCM: 74g/l HCM: 26g/l CHCM: 340g/l. T. de coagulación, T. de sangramiento, plaquetas normales, conteo de reticulocitos: $15 \times 10^{-3}/l$, proteínas totales 6g% (albúmina 45 %, alfa-1 7%; alfa-2 15 %; β 11%, ganma 22%); TGO 20mol/l; TGP 22mol/l; DH 297mol/l; CPK 130mol/l; ASLO 60u todd, Células LE: positivas, factor reumatoide ++ ANA: ++ crioglobulinas ++, complemento C3 y C4: negativos, inmuno complejos (polietilen glicol) 50mg %, antígeno de superficie para virus B y anticuerpo para virus C: negativos. HLA B8: positivo. Radiografía de tórax: lesiones en “Panal de Miel” con fibrosis bilateral. Fluoroscopia de EE y D: anomalías motoras (no se pudo realizar manometría). ECG: normales. Ecocardiografía: discreto derrame pericárdico de localización posterior sin anomalías dinámicas en el miocardio ni morfológicos al igual que en estructuras valvulares. Electromiograma: rasgos miopáticos inespecíficos. Estudio funcional respiratorio: insuficiencia ventilatoria de carácter restrictivo puro con flujos espiratorios conservados. La gasometría arterial, el estadio de difusión con CO, la capacidad pulmonar total y el volumen residual mostraban valores normales. Estudio oftalmológico: Test de Schirmer con valores de 6mm en ojo derecho y

5mm en ojo izquierdo. Biomicroscopía ligera secreción conjuntival que tiñe el Rosa de Bengala, dando un aspecto filamentoso en ambos ojos y afectación corneal mínima en ojo derecho. Gammagrafía parotídea: se aprecia una captación precoz del radio nuclido (Pertecnetato de Tecnecio) que no aumenta a lo largo del tiempo de exploración. Sialografía: Sin valor por mala técnica utilizada. Biopsia de piel y músculo: no se practicó ya que la misma realizó en años anteriores y fue compatible con E.S.P. Biopsia de mucosa labial. (Figuras. 3,4 y 5) Compatible con Síndrome de Sjögren.

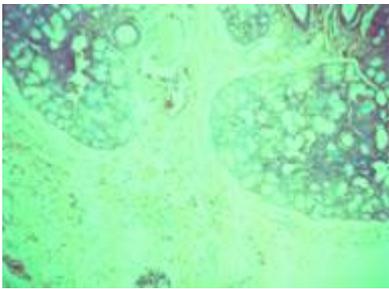


Fig. 3. Corte histológico correspondiente a mucosa oral sublabial que muestra las glándulas salivales menores submucosas en período inicial de la enfermedad (H y E 20 x)

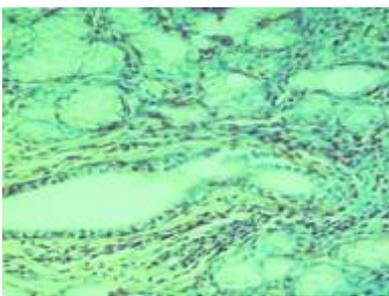


Fig. 4. Imagen histológica con cambios del cristal-filtro y baja luz. Obsérvese

el contraste entre zonas oscuras, que corresponden a la infiltración linfocitaria periductal y perivascular con zonas claras de las acinos de la glándula (H y E x 20) (filtro verde)

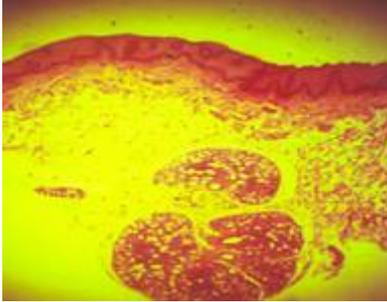


Fig.5. Microscopía de un campo a gran aumento. Obsérvese la infiltración linfocitaria que rodea los acinos glandulares y los ductus que comienzan a mostrar dilatación e hiperplasia y ligera fibrosis periductal (H y E x 40)

Se trató inicialmente con 60mg/día de prednisona y lágrimas artificiales, presentó una rápida regresiva de la sintomatología de la paciente con reaparición de la secreción lacrimal y salivar. Tras 30 días de tratamiento se disminuyó la dosis de esteroides, persistió la buena respuesta.

DISCUSIÓN

El SS, descrito inicialmente por Hadden en 1888⁷ y más ampliamente por Sjögren en 1933⁸ es una linfoexocrinopatía de base autoinmune que afecta no solo a las glándulas salivares y lacrimales, sino a numerosos órganos y sistemas.

El diagnóstico preciso de esta afección se realiza mediante la aplicación de métodos que tienden a demostrar una disminución en la secreción lacrimal y/o salivar (test de Schimer, medida del flujo salivar, gammagrafía de parótidas) o las alteraciones anatómicas subyacentes; estas últimas pueden considerarse

desde el punto de vista macroscópico (tinción de la conjuntiva ocular con Rosa de Bengala sialografía de parótidas) o microscópico (biopsia de glándulas lagrimales o de parótidas, actualmente muy extendida de glándula salivar menor de mucosa labial).

Revisiones recientes han valorado de forma exhaustiva todos estos procedimientos ^{2,6} y demostraron esta asociación en nuestra paciente.

Es posible encontrar en la literatura la descripción de casos aislados de la asociación del SS con la E.S.P.⁹, con el síndrome de Crest ¹⁰, e incluso asociado a la vez a E.S.P. y hepatitis crónica activa¹¹ y cirrosis biliar primaria.¹² No obstante, la asociación E.S.P– SS es poco conocida en la práctica médica habitual; los pocos trabajos que existen para correlacionar esta asociación, aportan datos dispares en sus conclusiones.

En un estudio previo de *Alarcón– Segovia et al*⁴ este autor encontró una incidencia del 100 % de enfermos con E.S.P afectados de SS, en comparación con otro trabajo de *Cipoletti*⁵, en el que solo encuentra esta asociación en el 17 %, sin embargo, *Coll et al*⁶ en un estudio sobre 16 casos encuentra una proporción muy similar a la de *Alarcón – Segovia*⁴; otros estudios como el de *Fiessinger et al*¹³ en 31 caso de E.S.P encuentra un 51% de enfermos con una afección histológica equiparable a la observada en glándulas salivares y lacrimales idénticas a las obtenidas en el SS.

El comportamiento inmunológico de los pacientes con SS primario difiere notablemente del que se observa en el SS secundario, tanto en el espectro de anticuerpos circulantes como en el tiraje de antígenos relacionados con el sistema de histocompatibilidad. En el SS se detectan anticuerpos contra antígenos nucleares de células linfoblásticas, hasta ADN topoisomerasa I (ANTI SCL-70) muy específico.¹⁴ *Moutsopoulos*¹⁴ pone de manifiesto la mayor frecuencia de los antígenos HLA-88 y HLA – DRW3 en las formas primarias, mientras que en las secundarias predomina el HLAW4, sin embargo, este autor demuestra la gran variabilidad de estos antígenos.

Se ha detectado una alta incidencia de anticuerpos SSB en el SS primitivo que probablemente lo podrían deslindar de SS asociado a otras enfermedades¹⁵, sin embargo, no se conoce con precisión el comportamiento inmunológico del SS asociado a la E.S.P, por lo que las implicaciones etiopatológicas comunes del SS y la E.S.P, así como el SS asociado a otras enfermedades o del SS primitivo debe ser motivo de estudios mas precisos.¹⁴⁻¹⁶

Los rasgos clínicos de esta paciente dado por alteraciones sistémicas sobre todo en piel, articulaciones, su comienzo crónico, afectación de varios sistemas incluyendo pulmón, pericardio, esófago, la presencia de fenómeno de Raynaud, la histología de piel, así como las alteraciones de las glándulas lacrimales, parótidas y el estudio histopatológico de el labio confirma la existencia de un SS asociado a la E.S.P; además la respuesta terapéutica de este caso a la prednisona y a las lágrimas artificiales justifica más el diagnóstico de esta paciente; si bien el SS puede asociarse a la E.S.P solo en el 5 – 8 % de los casos según *Kassan y Gardy*¹⁷ Se concluye que se debería proseguir tanto el estudio epidemiológico como inmunológico del SS asociado a la E.S.P, sobre todo en base a los rasgos clínicos compatibles con el SS.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bloch K, Buchanan W, Wohl M, Bunim J. Sjögren Syndrome: a clinical pathological and serological study of 62 cases. *Medicine* 1975; 54: 187–206.
2. Dafni U. Prevalence of Sjögren's Syndrome in a closed rural community. *Ann Rheum Dis* 1999; 58: 521–5.
3. Papiris S. Lung involvement in Sjögren's Syndrome. *Semin Respir Crit Care Med* 1999; 20: 179 – 83.
4. Alarcón Segovia A, Ibañez G, Hernández Ortiz J, Velásquez Forero F, González Giménez Y. Sjögren Síndrome in Progressive Systemic Sclerosis (sclerodermia). *Am J Med* 1974; 57: 78 – 85.

5. Cipoletti J, Buckineham R, Bares L. Sjögren's Syndrome in Progressive Systemic Sclerosis. *Ann Intern Med* 1977; 87: 535 – 41.
6. Coll J, Fernando J, Vivancos J, Balcells A. Incidencia del Síndrome de Sjögren en la esclerodermia Sistémica. *Rev Clin Esp* 1985; 177: 438 – 42.
7. Hadden W. On Drymouth or supresión of the Salivaly and bucal secretions. *Trans Clin Soc London* 1888; 27: 176.
8. Sjögren H. Zur Kenntnis der Keratoconjunctivitis Sicca (Keratitis filiformis bei Hypofunktion der Trönendrüssen). *Acta Ophtaalmol* 1933; 11: 1 – 6.
9. Shearn M. Sjögren Síndrome in association with sclerodermia *Ann Inter. Med* 1960; 52: 1352 – 6.
- 10- Appel Boom T, Vander Moeter R, Vanden Abeele G. Considerations, pathogéniques a propos d'une association de Syndrome de CREST et de Syndrome de Gougerat – Sjögren. *Rev. Rhom* 1985 ; 52 : 127 – 130.
- 11- Youinou P, Le Goff P, Blain F, Menn G. Considerations pathogeniques apropos de l' association a une scleroderme systemique d' un syndrome de Gougerat – Sjögren et l' une hepatite chronique active. *Sem Hop Paris* 1987 ; 179 : 183 – 6.
12. Levrat M, Descos L, Trepo C, Vandenpot F, Mounin G, Barthelemy C, et al. Association Sclerodermie, Syndrome de Sjögren et cirrhose biliare primitive. *Arch FR MAL APP Dig* 1973; 62 : 495–500.
13. Fiessinger J, Blanchet – Bardon C, Drovilla J, Camilleri S, Housett E. Rapports entre la Sclerodermia et le Syndrome de Sjögren. Interet de la biopsie systematique des glandes salivares labiales. *Nouv Presse Med* 1975; 4 : 3172 – 80.
14. Moutsopoulos H. Síndrome de Sjögren. En Harrison, *Principios de Medicina Interna*. Cap 314. Braun wald, Fauci, Kapper, Hauser, Longo, Jameson (eds). 15ª ed. España: McGraw-Hill Inter; 2001.p.2277 – 80.

15. Tzioufas A, Moutsopoulos H. Sjögren's Síndrome. In Rheumatology, J Klippel, Dieppe P (eds). London: Ed Mosby; 2000. p. 321– 6.
16. Yeroy EC. A brief overview of the pathogenesis of scleroderma (Systemic Sclerosis). Ann Rheum Dis 2002; 61: 286 – 93.
17. Kassan S, Gardy M. Síndrome de Sjögren: Revisión y puesta al día. AMERJ Med 1988; (Edición Especial): 7: 478 – 88.

Recibido: 17 de junio de 2005

Aceptado: 16 de julio de 2007.

Dr. Rafael Pila Pérez. *Especialista de II Grado en Medicina Interna. Profesor Titular. Hospital Provincial Docente Clínico Quirúrgico "Manuel Ascunce Domenech. Camagüey.*