



Fundación
Neumológica
COLOMBIANA

PERSPECTIVA NEUMOLÓGICA

Boletín trimestral de la Fundación Neumológica Colombiana

Compromiso pulmonar en el síndrome de Sjögren

*Eliana Morales Sánchez**
*David Mendoza Olmos***
*Carlos Arturo Torres Duque***

PERSPECTIVA NEUMOLÓGICA

es una publicación a cargo del

Departamento de Educación y Docencia

COORDINACIÓN EDITORIAL

Carlos A. Torres Duque
Dayán Crispín Cruz

PERSONAL MÉDICO

FUNDACIÓN NEUMOLÓGICA COLOMBIANA

Neumología – Medicina Interna

Alejandro Casas H.
Carlos A. Torres D.
Mauricio González G.
Abraham Ali M.
Fabio A. Varón V.
Nelson Páez E.
María A. Bazurto Z.
Mauricio Durán S.
Leslie Vargas R.
Federico Fernández B.
Carlos E. Aguirre F.
Rafael Conde C.
Juan Pablo Rodríguez G.
Luis Fernando Giraldo C.
David Mendoza O.
Camilo Rodríguez C.
Yolima Alzate D.

Neumología Pediátrica

Oscar Barón P.
Elida Dueñas M.
Jenny Jurado H.
María del Socorro Medina P.
Lizbeth Pernet B.
Tatiana Portella G.
Andrea Parra B.

Alergología Clínica

Juliana Beltrán S.
Gustavo Martínez C.

Otorrinolaringología

Natalia Gélvez R.

Cuidado Crítico

Ángela Hernández P.
Isabel C. Saravia V.

Radiología

Carolina Pérez A.

Patología Pulmonar

Jacqueline Mugnier Q.

Cirugía de Tórax

Luis J. Téllez R.
Camilo Osorio B.
Juan Carlos Garzón R.
César Calderón M.

INTRODUCCIÓN

El síndrome de Sjögren (SS) es una enfermedad inflamatoria crónica causada por autoinmunidad que se caracteriza por infiltración linfocítica de las glándulas exocrinas, principalmente de las glándulas lacrimales y salivares, con disminución de la función de éstas. Puede ser primario, cuando no se encuentra otra condición patológica relacionada con autoinmunidad concomitante, o secundario cuando se documenta su presencia, principalmente artritis reumatoide y con menor frecuencia lupus eritematoso sistémico, enfermedad mixta del tejido conectivo, esclerosis sistémica o miopatías inflamatorias. Es la segunda enfermedad autoinmune en frecuencia luego de la artritis reumatoide con una incidencia en Europa de 3,9 a 5,3 casos por 100.000 personas-año y una prevalencia aproximada del 0,5%, siendo más frecuente en mujeres mayores de 50 años de edad. Aunque hay varias publicaciones acerca del SS en Colombia, no se cuenta con información acerca de su incidencia y prevalencia en el país.

Presentamos un caso de nuestra institución para destacar las manifestaciones del compromiso del sistema respiratorio en el SS.

PRESENTACIÓN DEL CASO CLÍNICO

Mujer de 56 años de edad, natural y procedente de Bogotá, quien consultó por cuadro clínico

de un año de evolución consistente en cambios ungueales asociados a tos seca y fiebre ocasional, dolor dorsal mal definido y dolor en las articulaciones de ambas manos. Unos meses atrás había consultado a urgencias por igual sintomatología y recibió manejo antibiótico con diagnóstico presuntivo de neumonía sin mejoría de los síntomas.

Como antecedentes personales refirió diagnóstico de apnea obstructiva del sueño en plan de inicio de tratamiento con dispositivo de presión positiva continua en la vía aérea (CPAP), hipotiroidismo en suplencia con levotiroxina, histerectomía por miomatosis uterina y septoplastia. Fumó hasta hace 10 años, de 1 a 2 cigarrillos a la semana. Tuvo un único embarazo con parto a término sin complicaciones. En la revisión por sistemas refirió sequedad de las mucosas oral y ocular.

Al examen físico se encontró una paciente de contextura normal en buenas condiciones generales con TA: 120/70 mmHg, FC: 72 por minuto, FR: 18 por minuto, SpO₂: 93% respirando aire ambiente (FIO₂: 0.21), peso: 68 kg y talla: 1.59 cm. Mucosas húmedas, cuello sin ingurgitación yugular y ruidos cardiacos rítmicos, sin soplos. A la auscultación pulmonar se encontraron estertores finos, tipo velcro, al final de la inspiración en ambos campos pulmonares. Abdomen sin anormalidad. Extremidades con hipocratismo digital, sin edemas. Examen neurológico normal.

* Fellow Neumología, Universidad de La Sabana – Fundación Neumológica Colombiana

** Neumólogo, Fundación Neumológica Colombiana

Con los datos clínicos y los hallazgos al examen físico, particularmente por la tos seca, el hipocratismo digital y los estertores finos al final de la inspiración, se consideró como primera posibilidad una enfermedad pulmonar intersticial. Debido a las artralgias y la sequedad oral (xerostomía) y ocular (xeroftalmía) se consideró la posibilidad de que el compromiso intersticial se relacionara con una enfermedad reumatológica. Con este enfoque se solicitaron curva de flujo-volumen pre y posbroncodilatador, capacidad de difusión de monóxido de carbono (DL_{CO}), tomografía de tórax de alta resolución (TACAR) y perfil inmunológico. De manera complementaria, caminata de 6 minutos y ecocardiograma transtorácico.

La TACAR mostró opacidades basales en vidrio esmerilado de mayor profusión derecha, con engrosamiento de septos interlobulillares, sin masas ni adenopatías, hallazgos compatibles con neumonía intersticial no específica (NINE) (*Figura 1*). La curva de flujo-volumen fue normal sin modificación significativa con la administración de broncodilatador inhalado y la DL_{CO} se encontró también en límites normales.

El perfil inmunológico documentó anticuerpos antinucleares (ANA) positivos en dilución de 1:1320, con patrón moteado grueso, anti-SSB/La, positivo con valor de 1,2 unidades (referencia menor a 1) y anti SSA-Ro positivo con valor de

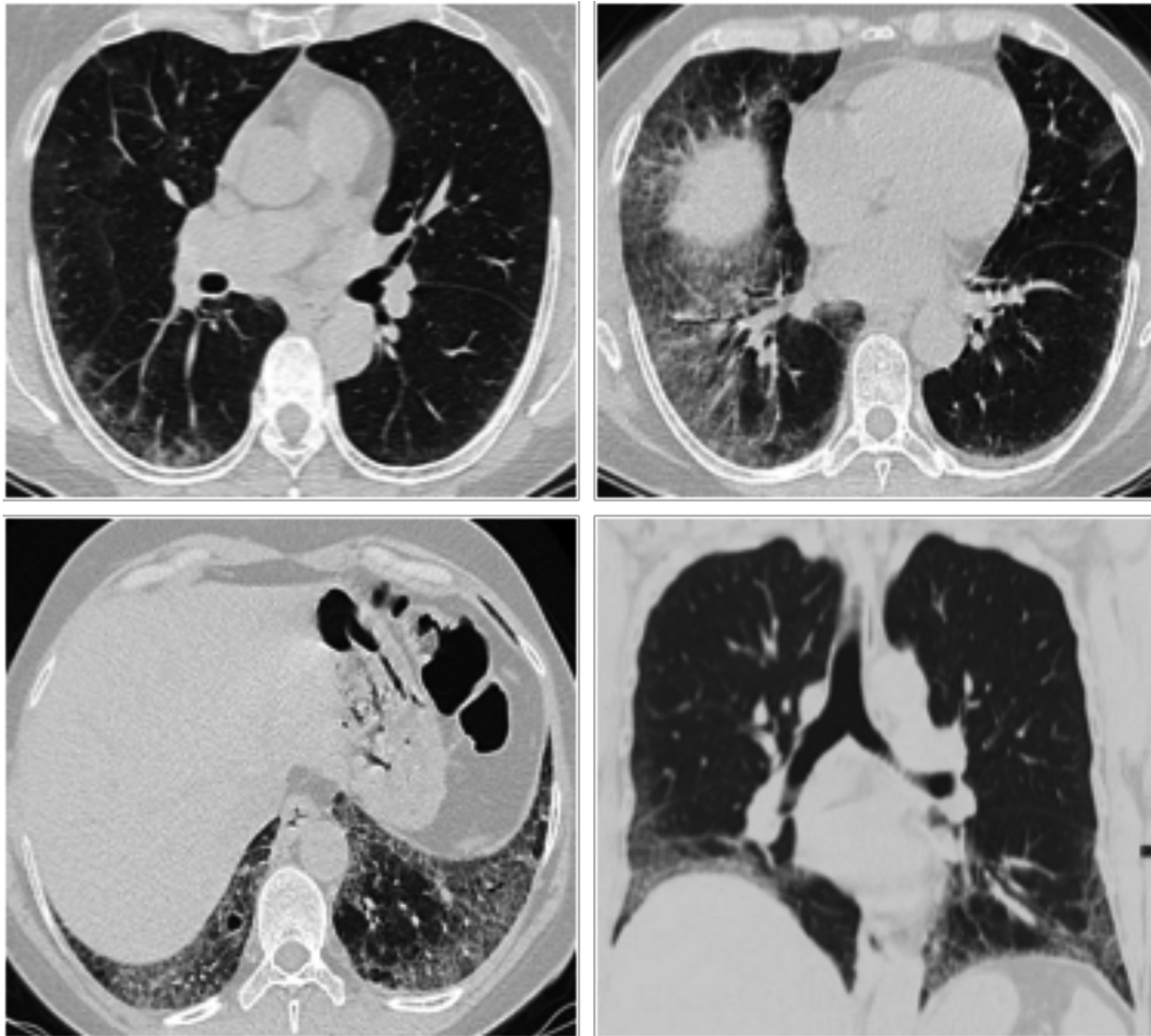


Figura 1. TACAR de tórax. Opacidades basales en vidrio esmerilado de mayor profusión en el pulmón derecho, con engrosamiento de septos interlobulillares

7 unidades (referencia menor a 1). El factor reumatoideo, anticuerpos anti DNA, anti RNP, anticardiolipinas y VDRL fueron negativos; otros marcadores serológicos para escleroderma y dermatomiositis fueron negativos. Los valores de complemento fueron C3: 1,01 g/L y C4: 0,23 g/L, dentro de límites normales. La electroforesis de proteínas fue normal.

El ecocardiograma transtorácico fue normal con fracción de eyección del ventrículo izquierdo del 60% sin signos de hipertensión pulmonar. En la prueba de caminata de 6 minutos la paciente recorrió 630 metros (normal para Bogotá según la ecuación de Casas y Cols.) pero con desaturación hasta 88%.

Con estos resultados se consideró muy probable que se tratara de una NINE secundaria a compromiso pulmonar por SS. Se solicitó biopsia de glándula salivar que mostró infiltración linfocítica confirmando el diagnóstico. Se solicitó valoración por el Servicio de Reumatología y se presentó en la Junta de Enfermedades Pulmonares Intersticiales en la cual se consideró que, ante un diagnóstico claro de SS, no era necesaria la realización de biopsia pulmonar abierta para confirmar los hallazgos de NINE. Se inició tratamiento con azatioprina 50 mg, hidroxiclороquina 200 mg y prednisona 50 mg al día con evolución clínica y radiográfica (TACAR de tórax) hacia la mejoría. En las pruebas de función pulmonar de control la paciente continuó con espirometría pre y pos broncodilatador y DL_{CO} normales aunque con mejoría respecto a las pruebas iniciales. En la caminata de 6 minutos de control post tratamiento la saturación fue normal al inicio y al final de la prueba 90%. Continúa en seguimiento y dada la mejoría por el momento no se consideraron tratamientos adicionales (biológicos o citotóxicos).

DISCUSIÓN

El caso corresponde a una mujer adulta en la sexta década de la vida con enfermedad pulmonar intersticial con patrón de NINE secundaria a SS. El diagnóstico se realizó por síntomas, examen físico, pruebas inmunológicas y biopsia de glándula salivar asociados a los hallazgos en la TACAR de tórax compatibles. No tenía deterioro en las pruebas de función pulmonar. Se hizo manejo para la enfermedad reumatológica de base con evolución hacia la mejoría clínica.

El SS debe sospecharse en pacientes con xeroftalmia o xerostomía persistentes, incremento de tamaño de la glándula parótida o resultados anormales de las pruebas serológicas específicas (anti-SSA/Ro y/o anti-SSB/La) o inespecíficas (factor reumatoide e hiperglobulinemia). No existe una única prueba diagnóstica para el SS por lo cual el diagnóstico se basa en la presencia de características clínicas y de laboratorio compatibles y en la exclusión de otras causas de sequedad ocular u oral.

Aunque el compromiso glandular exocrino es frecuentemente el más manifiesto, con sensación de boca y ojos secos, no es rara la presencia de artralgias, astenia (70%), ansiedad y depresión (20%), y puede ocurrir compromiso extraglandular a nivel pulmonar, renal, cardíaco y neurológico. Dado que los anticuerpos anti-SSA/Ro y/o anti-SSB/La pueden encontrarse tanto en pacientes con SS como en otras enfermedades de origen autoinmune y en individuos normales, su presencia aislada no es suficiente para confirmar el diagnóstico.

Se ha propuesto que el diagnóstico de SS se establece cuando se cumplen dos de los siguientes criterios y se han excluido otras causas de xerostomía y xeroftalmia:

1. Marcador objetivo de ojo seco (prueba de Schirmer <5 mm/5 min o tinción anormal de la superficie ocular) o hipofunción salival (sialometría completa) o resonancia magnética o ultrasonido con anomalías parenquimatosas glandulares significativas características de SS.
2. Presencia de positividad para anticuerpos anti-SSA/Ro y/o anti-SSB/La, biopsia de labio positiva para sialoadenitis linfocítica focal (focus score ≥ 1) o una enfermedad reumática sistémica establecida (artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, esclerosis sistémica o miopatía inflamatoria idiopática). También puede tener anticuerpos anticentrómeros (en ausencia de esclerosis sistémica) o la combinación de un anticuerpo antinuclear (ANA) $\geq 1: 320$, asociado a factor reumatoide positivo. Aquellos pacientes con enfermedad reumática bien establecida y SS son clasificados como SS secundario.

El compromiso respiratorio ocurre entre el 9 y el 20% de los pacientes con SS primario y comprende la sequedad

Tabla 1. Compromiso pulmonar por S. de Sjögren – ESSDAI

Dominio	Nivel	Descripción
Compromiso pulmonar relacionado con actividad de la enfermedad y no con otras enfermedades pulmonares (tabaquismo, etc.) ni con secuelas (hallazgos estables durante 12 meses).	No (0)	Ausencia de compromiso pulmonar activo
	Leve (5)	Tos persistente por compromiso bronquial sin anormalidades radiográficas o anormalidades en radiografía o TACAR con evidencia de enfermedad intersticial sin alteración de pruebas de función pulmonar ni disnea
	Moderado (10)	Enfermedad intersticial en TACAR asociada con disnea en ejercicio o alteración en pruebas de función pulmonar con $70\% > DL_{CO} \geq 40\%$ o $80\% > CVF \geq 60\%$
	Grave (15)	Enfermedad intersticial en TACAR asociada con disnea en reposo o alteración en pruebas de función pulmonar con $DL_{CO} < 40\%$ o $CVF < 60\%$

Modificado de EULAR Sjögren's syndrome disease activity index (ESSDAI): a user guide, Seror R, et al. RMD Open 2015

de la mucosa de la vía aérea (vía aérea superior, laringe, tráquea [xerotráquea] y bronquios), enfermedad pulmonar intersticial, linfoma no-Hodgkin y asociación con hipertensión pulmonar o enfermedad tromboembólica, siendo estas dos últimas poco frecuentes. La afectación pulmonar se sospecha por la presencia de síntomas respiratorios (principalmente tos persistente o disnea) asociada a pruebas de función e imágenes pulmonares alteradas. Un porcentaje no despreciable de pacientes pueden manifestarse con síntomas respiratorios crónicos, principalmente tos seca secundaria a sequedad de la mucosa del tracto respiratorio superior aun con imágenes normales. De acuerdo con el puntaje de EULAR *Sjögren's Syndrome Disease Activity Index* (ESSDAI por sus siglas en Inglés) estos pacientes deben considerarse con afectación pulmonar leve por SS según se describe en la **Tabla 1**, al igual que aquéllos con compromiso pulmonar por imágenes pero asintomáticos.

Cuando las pruebas de función pulmonar son anormales los pacientes se clasifican como compromiso moderado o grave, básicamente si la DL_{CO} es menor del 40% o la capacidad vital forzada es menor del 60%. La paciente del caso clínico

en mención se clasifica como actividad pulmonar moderada dado que presentaba disnea con el ejercicio y compromiso intersticial en la TACAR. En cuanto a los hallazgos histopatológicos, la biopsia pulmonar no es obligatoria.

El síndrome de Sjögren puede comprometer el tracto respiratorio en toda su extensión. La **Tabla 2** describe el compromiso respiratorio por SS, su prevalencia y los tratamientos

Vía aérea superior: El síntoma más frecuente es la tos, característicamente seca, que afecta hasta el 60% de los enfermos y causa deterioro marcado de su calidad de vida. Puede preceder la aparición de los síntomas sistémicos hasta en varios años y resulta de la interacción de varios mecanismos: disminución de la cantidad de saliva, aclaramiento mucociliar anormal, disminución y alteración de las características del moco, reflujo gastroesofágico y compromiso de la vía aérea (inflamación de bronquios y bronquiolos), que a su vez generan disfonía y necesidad de aclaramiento de la garganta. Algunos pacientes pueden ser asintomáticos y aun así tener infiltración linfocítica de la submucosa traqueal, bronquial y bronquiolar que se refleja



Tabla 2. Compromiso respiratorio por S. de Sjögren		
Manifestación	Prevalencia	Tratamiento
Tos	41 - 61%	Pilocarpina, solución salina nebulizada
Bronquiolitis	12 - 24%	Esteroides, rituximab
Bronquiectasias	7 - 54%	Macrólidos
Hiperreactividad bronquial	42 - 60%	Corticoesteroide inhalado
Enfermedad pulmonar intersticial		
Neumonía intersticial no específica (NINE)	45%	Esteroides, hidroxiclороquina, azatioprina, ciclofosfamida, rituximab
Neumonía intersticial usual (NIU)	16%	Sin beneficio de tratamiento inmunosupresor
Neumonía intersticial linfoide	15%	Esteroides, azatioprina, ciclofosfamida, rituximab
Neumonía de organización	11%	Azatioprina, ciclosporina, rituximab

Modificado de: Flament T, et al. Pulmonary manifestations of Sjögren's syndrome, Eur Respir Rev 2016; 25: 110–123

en linfocitosis en el lavado broncoalveolar hasta en un 55% de los pacientes con SS.

Bronquiolitis: Puede presentarse de manera aislada o asociada a enfermedad intersticial y es la forma de compromiso de la vía aérea más frecuente en pacientes con SS. La frecuencia oscila entre el 12 y 24%. El subtipo más frecuente es la bronquiolitis folicular que radiológicamente se caracteriza por la presencia de micronódulos centolobulillares y peribroncovasculares (1-3 mm), opacidades nodulares con densidad de vidrio esmerilado y quistes similares a los encontrados en la neumonía intersticial linfocítica; puede haber mosaico de atenuación en un 22% de los casos y menos frecuentemente opacidades en árbol en gemación.

Bronquiectasias: Característicamente son de tipo cilíndrico y se presentan tomográficamente entre un 10 a 60% de los pacientes. Inmunológicamente tienen positividad para anticuerpos anti músculo liso y suelen ser individuos de mayor edad. Estos pacientes tienen con mayor frecuencia infecciones pulmonares (neumonía) que se ve influenciada por la alteración de los mecanismos de defensa pulmonar derivados de la enfermedad sistémica.

Enfermedad pulmonar intersticial: Es la forma de compromiso pulmonar más frecuente en SS. Se presenta entre el 9 y 20% de los casos aunque puede haber compromiso tomográfico en 30 a 90% de enfermos. Característicamente, es más común en los pacientes con SS primario pero su curso es menos grave que la enfermedad pulmonar intersticial asociada a otras enfermedades del tejido conectivo. Clínicamente cursa con tos y disnea y el factor inmunológico predisponente es la presencia de anticuerpos anti-SSA. Funcionalmente se caracteriza por alteración restrictiva en la espirometría y en la prueba de volúmenes pulmonares y por DL_{CO} disminuida. Algunos pacientes con bronquiolitis pueden tener un patrón obstructivo asociado en la curva de flujo-volumen. Las formas más frecuentes de compromiso intersticial son:

Neumonía intersticial no específica: Tomográficamente se caracteriza por opacidades reticulares bibasales simétricas, con extensión peribroncovascular y vidrio esmerilado. La arquitectura pulmonar suele estar preservada, aunque la forma fibrosante es frecuente en SS. El curso de esta entidad no es predecible, puede ser reversible, estable o progresiva. El manejo puede incluir esteroide sistémico, ciclofosfamida,

azatioprina o rituximab; no obstante, no hay estudios aleatorizados que permitan concluir cual es la mejor estrategia. En nuestro caso, la paciente fue manejada con esteroide sistémico, azatioprina e hidroxiclороquina con evolución hacia la mejoría clínica.

Neumonía intersticial linfoide: Es probable que resulte de un continuo de la bronquiolitis folicular. Generalmente los pacientes tienen tos, disnea y estertores inspiratorios en las bases. Se caracteriza por engrosamiento de los septos interlobulillares, nódulos y vidrio esmerilado, y en un 70% cursa con quistes. Aunque es un trastorno linfoproliferativo benigno debe descartarse linfoma mediante biopsia pulmonar. Usualmente los pacientes tienen un curso estable o incluso puede mejorar con el uso de esteroides; no obstante, algunos desarrollan panal de abejas.

Neumonía intersticial usual: es una forma de presentación menos frecuente en SS cuyo curso suele ser menos malo que en aquellos pacientes con NIU idiopática. El uso de inmunosupresores no parece modificar la evolución de la enfermedad.

Neumonía de organización: suele presentarse de forma simultánea con NINE. Se caracteriza tomográficamente por la presencia de múltiples áreas de consolidación con distribución subpleural o peribroncovascular asociadas a nódulos centrolobulillares y vidrio esmerilado. Generalmente tiene buena respuesta al manejo con esteroides aunque en casos refractarios puede considerarse el uso de ciclosporina, azatioprina y hay casos descritos en los que se ha empleado rituximab.

Enfermedad vascular pulmonar. Los pacientes con SS muestran una tendencia a tener mayor riesgo de enfermedad tromboembólica y debe sospecharse en aquellos que cursen con disnea súbita en ausencia de enfermedad pulmonar intersticial. La hipertensión pulmonar, por su

parte, es más frecuente en aquellos individuos sin compromiso intersticial pulmonar pero que clínicamente presentan fenómeno de Raynaud y vasculitis cutánea.

CONCLUSIONES

Se presentó el caso de una mujer con SS primario con compromiso pulmonar moderado dado por hallazgos en TACAR de patrón de NINE. La afectación pulmonar por esta enfermedad es frecuente y el patrón de NINE ocurre hasta en el 45% de los casos. De acuerdo con la literatura, no se realizó biopsia pulmonar abierta y se inició manejo médico con corticoesteroide sistémico asociado con azatioprina e hidroxiclороquina para los síntomas extrapulmonares con evolución hacia la mejoría clínica y sin deterioro en las pruebas de función pulmonar. El curso de esta entidad no es predecible, puede ser reversible, estable o progresiva por lo que se requiere continuar una vigilancia estricta de su evolución.

BIBLIOGRAFÍA

- Casanova C, Celli BR, Barria P, Casas A, Cote C, de Torres JP, Jardim J, López MV, Marín JM, Montes de Oca M, Pinto-Plata V, Aguirre-Jaime A, on behalf of the Six Minute Walk Distance Project (ALAT). The 6-min walk distance in healthy subjects: reference standards from seven countries. *Eur Respir J* 2011;37:150–156.
- Casas A, Aguiar P, Gómez V, Sacristán L, Viola L, Maldonado D. Valores normales de la prueba de marcha de seis minutos (P6M) en adultos sanos mayores de 18 años en Bogotá, Colombia. *Arch Bronconeumol* 2014;50 Supl E2:103.
- Enomoto Y, Takemura T, Hagiwara E, et al. Features of usual interstitial pneumonia in patients with primary Sjögren's syndrome compared with idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Investig* 2014;52:227–235.
- Flament T, Bigot A., Chaigne B., Henique H., Diot E., and Marchand-Adam S.: Pulmonary manifestations of Sjögren syndrome. *Eur Respir Rev* 2016; 25: pp. 110-123
- Ito I, Nagai S, Kitaichi M, et al. Pulmonary manifestations of primary Sjögren's syndrome: a clinical, radiologic, and pathologic study. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171: 632–638.
- Luciano N, Valentini V, Calabrò A, et al. One year in review 2015: Sjögren's syndrome. *Clin Exp Rheumatol* 2015; 33: 259–271.
- Matsuyama N, Ashizawa K, Okimoto T, et al. Pulmonary lesions associated with Sjögren's syndrome: radiographic and CT findings. *Br J Radiol* 2003; 76: 880–884.
- Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, Seror R, et al. Characterization of systemic disease in primary Sjögren's syndrome: EULAR-SS Task Force recommendations for articular, cutaneous, pulmonary and renal involvements. *Rheumatology* 2015; 54: 2230–2238.
- Ramos-Casals M, García-Carrasco M, Gil V, Claver G. El síndrome de Sjögren. *JANO* 2003;65:17-23.
- Seror R, Bowman SJ, Brito-Zerón P, et al. EULAR Sjögren's syndrome disease activity index (ESSDAI): a user guide. *RMD Open*. 2015 Feb 20;1(1):e000022. doi: 10.1136/rmdopen-2014-000022
- Travis WD, Costabel U, Hansell DM, et al. An official American Thoracic Society/ European Respiratory Society statement: update of the international multidisciplinary classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;188:733–748.
- Yamadori I, Fujita J, Bandoh S, et al. Nonspecific interstitial pneumonia as pulmonary involvement of primary Sjögren's syndrome. *Rheumatol Int* 2002; 22: 89–92.

NUESTROS SERVICIOS

Consulta externa de Neumología adultos y pediátrica

- Programas de Atención Integral:
- Programa de Asma: ASMAIRE INFANTIL Y DE ADULTOS
 - Programa de EPOC: AIREPOC
 - Programa de Hipertensión Pulmonar
 - Programa de Enfermedad Respiratoria Ocupacional
 - Programa Fibrosis Quística (en convenio con Fundación Cardioinfantil)
 - Programa de Trasplante Pulmonar (en convenio con Fundación Cardioinfantil)

Clinica de Cesación de

Tabaquismo: EXFUMAIRE

Pruebas de Función Pulmonar

Centro de Estudios del Sueño

Unidad de Rehabilitación Pulmonar

Neumología Intervencionista

Alergología Clínica

Otorrinolaringología Vacunación

Centro de Investigación en salud y enfermedad respiratoria

Urgencias y Hospitalización (en convenio con Fundación Cardioinfantil)

Unidad de Cuidado Intensivo (en convenio con Fundación Cardioinfantil)

Departamento de Educación y Docencia
7428900 ext. 3120

FUNDACIÓN NEUMOLÓGICA
COLOMBIANA

Carrera 13 b N° 161-85
Teléfonos:
Citas: 7428888
Commutador: 7428900

 Facebook / Neumologica

 Twitter @Neumologica

www.neumologica.org