

CLAVES PARA EL DIAGNÓSTICO DE S. SJOGREN: GUÍA CLÍNICA GEAS-SEMI

Dra. Carmen Hidalgo Tenorio
Unidad de Enfermedades Autoinmunes
Hospital Universitario Virgen de las Nieves
Granada



Guía de Práctica Clínica SEMI

Diagnóstico Sjögren 2009

AUTORES

Coordinador de la Guía

Manuel Ramos-Casals

Editores de la Guía Diagnóstica 2009

Marta Pérez-de-Lis

M^a José Soto-Cárdenas

Panel de Expertos

Miriam Akasbi
Servicio de Medicina Interna
Hospital Infanta Leonor
Madrid

Pilar Brito-Zerón
Servicio de Enf. Autoinmunes
Hospital Clinic
Barcelona

M^a Teresa Camps
Servicio de Medicina Interna
Hospital Carlos Haya
Málaga

Arnau Casanovas
Servicio de Medicina Interna
Hospital Parc Taulí
Sabadell

Antonio Gil Aguado
Servicio de Medicina Interna
Hospital La Paz
Madrid

Carmen Hidalgo Tenorio
Servicio de Medicina Interna
Hospital Virgen de las Nieves
Granada

Juan Jiménez-Alonso
Servicio de Medicina Interna
Hospital Virgen de las Nieves
Granada

M^a Luisa Micó
Servicio de Medicina Interna
Hospital Universitario La Fe
Valencia

Joaquín Oristrell
Servicio de Medicina Interna
Hospital Parc Taulí
Sabadell

Lucio Pallarés
Servicio de Medicina Interna
Hospital Son Dureta
Palma de Mallorca

Roberto Pérez Alvarez
Servicio de Medicina Interna
Hospital Meixoeiro
Vigo

Marta Pérez-de-Lis
Servicio de Enf. Autoinmunes
Hospital Clinic
Barcelona

Gloria de la Red
Servicio de Medicina Interna
Hospital de l'Esperança
Barcelona

Roser Solans
Unidad de Enf. Autoinmunes
Hospital Vall d'Hebron
Barcelona

M^a José Soto Cárdenas
Servicio de Medicina Interna
Hospital Puerta del Mar
Cádiz

Fecha de actualización:
31 de enero de 2009

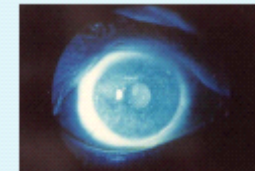
Guía de Práctica Clínica SEMI

Diagnóstico Sjögren 2009

GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA

SOCIEDAD ESPAÑOLA DE MEDICINA INTERNA

SÍNDROME DE SJÖGREN



Guía de Diagnóstico 2009

Grupo de Trabajo en Síndrome de Sjögren
Grupo de Estudio de Enfermedades Autoinmunes (GEAS)
Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI)



INDICE

- 1. APROXIMACIÓN EPIDEMIOLÓGICA.
- 2. MANIFESTACIONES CLAVE DE SOSPECHA CLÍNICA.
- 3. PROCESO DIAGNÓSTICO.
- 4. EVALUACIÓN SEGÚN ÓRGANO AFECTO.

- **1. APROXIMACIÓN EPIDEMIOLÓGICA.**

- SSp afecta sobre todo a mujeres, en España 13/1 (1).
- Prevalencia de 0,1-0,5% de la población general y 1,5-4,4% > 70 años.
- S. Sjogren puede ser primario o asociado a otras enfermedades:
 - Autoinmunes sistémicas.
 - Infecciones víricas crónicas.
 - Autoinmunes órgano específicas.

- *(1) Ramos-Casals M, Solans R, Rosas J, Camps MT, Gil A, Del Pino-Montes J, Calvo-Alen J, Jiménez-Alonso J, Micó ML, Beltrán J, Belenguer R, Pallarés L; GEMESS Study Group. Primary Sjögren syndrome in Spain: clinical and immunologic expression in 1010 patients. Medicine (Baltimore). 2008 Jul;87(4):210-9.*

Enfermedades asociadas a S. Sjogren

1. SS asociado a otras enfermedades autoinmunes sistémicas

- Lupus eritematoso sistémico*
- Artritis reumatoide*
- Esclerosis sistémica*
- Enfermedad mixta del tejido conectivo.
- Miopatías inflamatorias
- Enfermedad de Still del adulto
- Sarcoidosis

2. SS asociado a enfermedades autoinmunes organoespecíficas.

- Tiroiditis autoinmune*
- Cirrosis biliar primaria*
- Hepatitis autoinmune
- Diabetes mellitus
- Pancreatitis autoinmune
- Enfermedad celiaca
- Enfermedad inflamatoria intestinal
- Colangitis esclerosante
- Miastenia grave.

3. SS asociado a infecciones víricas crónicas

- Infección por el virus de la hepatitis C*
- Infección por el virus de la inmunodeficiencia humana
- Infección por el HTLV-I.

***Asociaciones superiores al 10% de pacientes**

- **2. MANIFESTACIONES CLAVE DE SOSPECHA CLÍNICA.**

XEROSTOMÍA

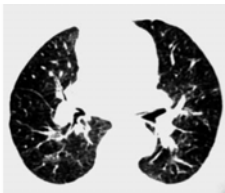


XEROFTALMÍA



- En el SSp la xerostomía y xeroftalmía son más agudas que en el SSs, así como la afectación de otras mucosas.
- La prevalencia de Xerostomía en >60 años es del 20%.

Síntomas, signos, y alteraciones analíticas en las que se debe investigar SS



- Madre de niño con bloqueo cardiaco.
- Madre de niño con lupus neonatal.
- VSG elevada.
- Hipergammaglobulinemia.
- Leucopenia, neutropenia, trombopenia.
- ANA ó FR (+) en paciente asintomático.
- Banda monoclonal en sangre y/u orina.

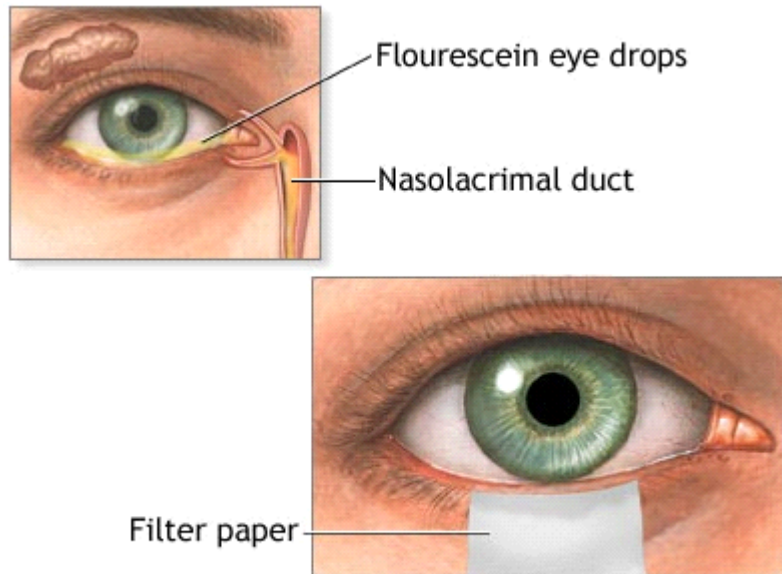
- Una tercera parte del SSp se manifiesta con síntomas sistémicos.
- 50% de pacientes con complejo seco (xerostomía y xeroftalmía) tiene un SSs.
- La paratidomegalia es más frecuente en el SSp y más en jóvenes.

- **3. PROCESO DIAGNÓSTICO.**

CONFIRMACIÓN OBJETIVA DEL SND SECO

- **SND SECO OCULAR (queratoconjuntivitis sicca)**

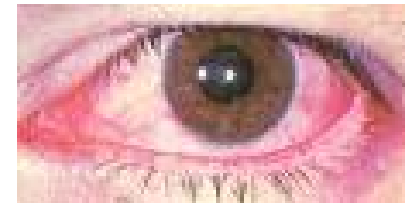
Test de schirmer tipo I (tipo Whatman nº41, 5m)



ADAM.

Rosa de bengala

(lámpara de hendidura, áreas secas
escala de Van Bijsterveld)
+E, -S



OTROS MÉTODOS no incluidos en criterios de ACR

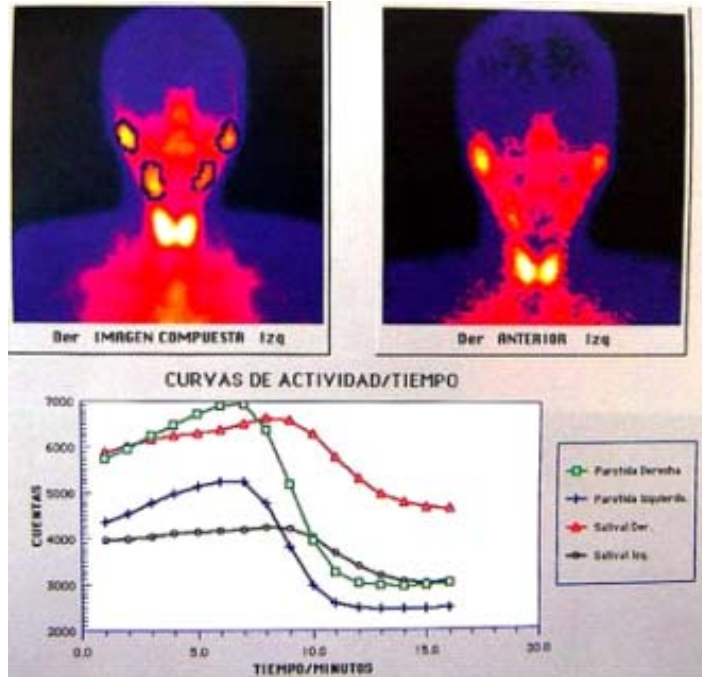
- ***El tiempo de rotura lagrimal (break up time, BUT):***
 - Se considera normal 20 segundos y patológico < 10 segundos.
- ***Test de la Fluoresceína 1-2%***
 - La tinción corneal con fluoresceína se ha valorado instilando una gota de Fluotest®) en fondo de saco y cuantificando la tinción corneal con valores entre 0 y 3 (0=no tinción, 1=leve, 2=moderada y 3=intensa).

Test de aclaramiento de la fluoresceína

- Se considera que es un buen método semicuantitativo de la producción de lágrimas.

DIAGNÓSTICO DE DISFUNCIÓN GLÁNDULA SALIVAR

GAMMAGRAFÍA DE G-S.

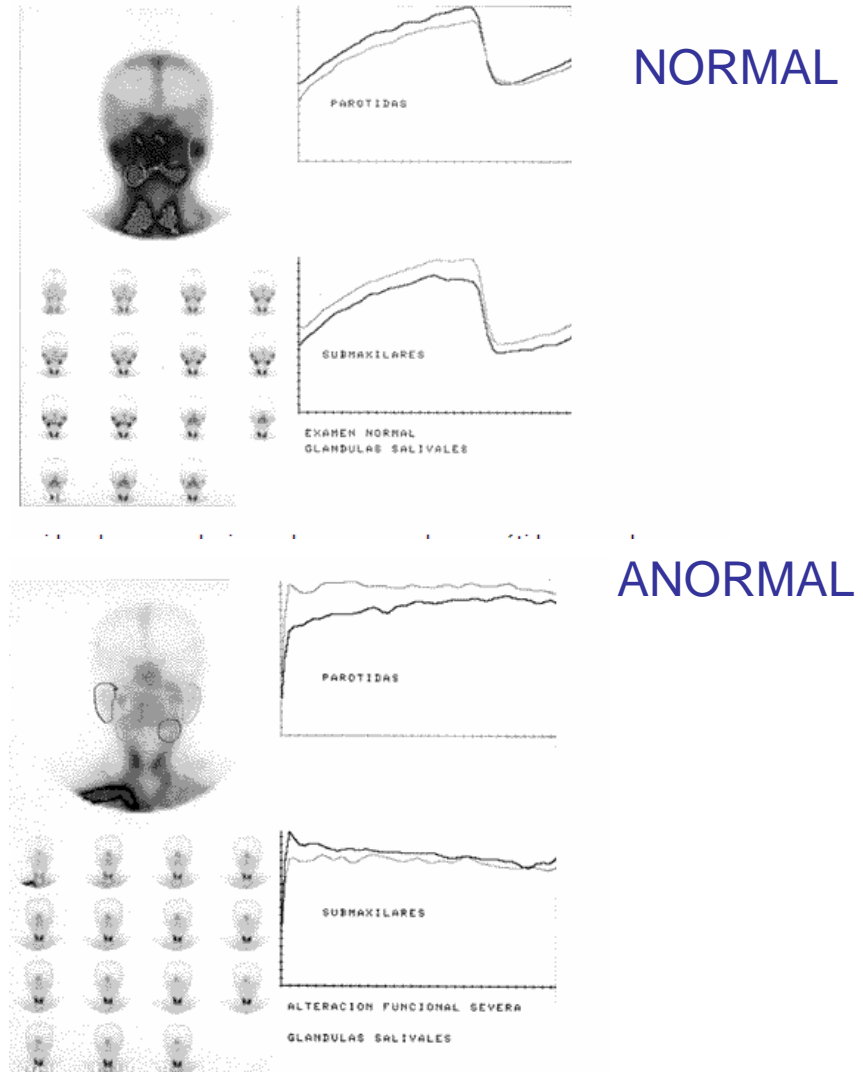


VPP25%, VPN 90%, S y E del 73%

Correlación entre GG, sialografía (90%) y biopsia labial (90%)

Muestra retraso en la captación o secreción ó concentración reducida del marcador (grado 2 o superior de la clasificación de Schall)

SIALOGRAFÍA: alteraciones difusas ductales o acinares

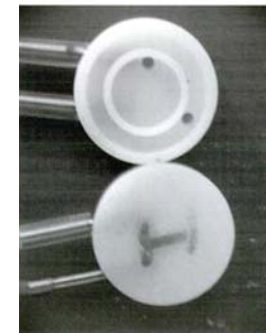


- **Flujo salival no estimulado** de glándulas salivares menores 1,5 ml o menos en 15 minutos: excluido en >60 años.

*

RESUMEN DE LAS TÉCNICAS DE SIALOMETRÍA	
Saliva parcial	Saliva Completa
Capsula de Laslhey	Drenaje
Segregador	Expectorar
Periotrón	Test ponderal
Cánulas	Test de azúcar
	Test de Schimer oral

*



* López Jornet P. Alteraciones de las glándulas salivares. Ed Universidad de Murcia. Murcia. 2002.

OTRAS PRUEBAS para evaluar xerostomía

- **ECOGARFÍA DE GLÁNDULAS SALIVARES:**

- Buena correlación entre ECO, sialografía y biopsia (1).
- En la detección de cambios glandulares la sensibilidad de la sialografía con RM era 96%, RM 81% y ECO 78%(2).

RMN:

- No es de rutina,
- Se utiliza en caso de sospecha de malignidad porque permite identificar la lesión glandular salival, sus relaciones intraglandulares (nervio facial, paquete vascular) y extraglandulares (base de cráneo y cuello).

CTIOLOGÍA ORAL Y OCULAR: puede aportar información del componente inflamatorio y ayudar a diferenciar de otras causas de xerostomía.

- (1). Obinata K, Sato T, Ohmori K, Shindo M, Nakamura M. A comparison of diagnostic tools for Sjögren syndrome, with emphasis on sialography, histopathology, and ultrasonography. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2010 Jan;109(1):129-34.
- (2) Niemelä RK, Takalo R, Pääkkö E, Suramo I, Päivänsalo M, Salo T, Hakala M. Ultrasonography of salivary glands in primary Sjogren's syndrome. A comparison with magnetic resonance imaging and magnetic resonance sialography of parotid glands. *Rheumatology (Oxford).* 2004 Jul;43(7):875-9. Epub 2004 Apr 27.

TABLA 3
**Sensibilidad, especificidad, valor predicto
 positivo o negativo en las pruebas orales usadas
 en síndrome de Sjögren**

Referencia	Sensibilidad %	Especificidad %	VPP %	VPN %
Biopsia ≥ 1 foco				
Vitali et al	83,5	81,8	NS	NS
Vitali et al	87,3	90,9	89,0	NS
Pennec et al	95	75	90	14
Biopsia > 1 foco				
Vitali et al	68,4	96,1	NS	NS
Sialografia				
Vitali	74,3	100	NS	
Pennec et al	72,4	87	93	41
Escintigrafia				
Vitali et al	82,6	62,7	71,4	NS
Markusse	73	54	25	90
Pennec et al	75	75	90	45
Saliva reposo				
Speight et al	52	92	81	NS
Atkinson JC	82	63	39	92
Pennec et al	68	81	90	50
Saliva estimulada				
Atkinson JC	83	74	48	94
Vitali et al	66,4	56,4	NS	NS

NS: desconocido; VPP: valor predictivo positivo; VPN: valor predictivo negativo. Modificado de Soto-Rojas AE y Graus A².

Otras causas de xerostomía

- Fármacos: sedantes, hipnóticos, narcóticos, fenotiacinas, atropina, antiparkinsonianos, antihistamínicos, efedrina, adrenalina, anfetaminas.
- Enfermedades granulomatosas (sarcoidosis, tuberculosis, lepra)
- Enfermedades de depósito (amiloidosis, hemocromatosis, Gaucher)
- Enfermedad injerto contra el huésped
- Fibrosis quística
- Diabetes Mellitus
- Hiperlipemia
- Irradiación
- Traumatismo o cirugía de cabeza o cuello
- Ausencia o malformación glandular

Otras causas de xeroftalmía

- Sdr Stevens-Johnson, penfigoide
- Conjuntivitis crónica
- Toxicidad
- Hipovitaminosis A
- Ausencia congénita o malformación glandular
- Traumatismo
- Alteración neurológica
- Blefaritis crónica
- Sinalefaron
- Anestesia corneal
- Irregularidad epitelial

ALTERACIONES ANALÍTICAS

Prevalencia de las principales alteraciones inmunológicas en dos series de pacientes españoles con síndrome de Sjögren

Parámetro	Prevalencia (%)	
	Ramos et al ²² (n = 80)	Selva O'Callaghan ²³ (n = 114)
ANA	66	69
FR	36	35
Anti-Ro/SS-A	32	35
Anti-La/SS-B	16	19

Ramos-Casals M, et al. Síndrome de Sjogren. Ed. Masson. Barcelona. 2003.

El estudio inmunológico del paciente con sospecha de SS debe incluir:

- ANA.
- Anticuerpos anti-Ro/SS-A y anti-La/SS-B.
- Anticuerpos anti-dsDNA.
- Factor reumatoide.
- C3 y C4.
- Crioglobulinas.
- Cuantificación inmunoglobulinas e IEF sérica.
- HLA B8 DR3.

BIOPSIA de GS

- **INDICACIONES:**

- Pacientes con alta sospecha SS con perfil inmunológico negativo o poco sugestivo (15% suelen ser negativos los autoAc).
- Situaciones en las que la biopsia es necesaria por necesidad de terapias de alta complejidad.
- Sospecha de enfermedades o procesos capaces de simular un SS.
- Complicaciones 13%.

- **HALLAZGOS:** Sialadenitis focal (grado 3-4)

- Índice de foco ≥ 1 en biopsia de glándula salival menor
- La puntuación del foco se define como el nº de focos/4 mm² de tejido glandular en una biopsia de glándulas salivares menores
- El foco es aglomeración de al menos 50 células mononucleares.

Criterios de Chisholm para la biopsia de glándulas salivales menores^a

<i>Grado</i>	<i>Criterio</i>
I	Ausencia de infiltración linfocitaria
II	Moderada infiltración linfocitaria de forma difusa
III	Presencia de un solo foco ^b de infiltración linfocitaria. Moderada atrofia acinar
IV	Presencia de dos o más focos. Atrofia acinar importante

^aLos datos se analizan en 4 mm² de la biopsia.

^bUn foco se define por la presencia de 50 o más células linfocitarias agrupadas.

De Chisholm y Masson⁷².

- **4. EVALUACIÓN SEGÚN ÓRGANO AFECTO.**

Prevalencia de las manifestaciones extraglandulares en dos series de pacientes españoles con síndrome de Sjögren

<i>Manifestación</i>	<i>Prevalencia (%)</i>	
	<i>Ramos et al²² (n = 80)</i>	<i>Selva O'Callaghan²³ (n = 114)</i>
Afectación articular	45	42
Afectación hepática	19	13
Afectación pulmonar	16	23
Vasculitis cutánea	16	9
Neuropatía periférica	12	34
Afectación del SNC	3	18
Disfunción tiroidea	11	10

**CRITERIOS clasificatorios
americanos-europeos 2002**

1. Síntomas orales (una respuesta positiva)

Sensación de boca seca > 3 meses
Parotidomegalia recurrente
Ingesta constante de líquidos

2. Síntomas oculares (una respuesta positiva)

Sensación de ojos secos > 3 meses
Sensación de arenilla ocular
Uso de lágrimas artificiales > 3 veces al día

3. Síntomas oculares (una prueba positiva)

Test de Schirmer \leq 5 mm los 5 m
Puntuación \geq 4 en tinción rosa de Bengala (escala Bijstervled)

4. Alteraciones de glándulas salivales (una prueba positiva)

Gammagrafía parotídea déficit difuso de captación (III-IV)
Sialografía con alteraciones difusas ductales y acinares
Flujo salival sin estimular de 1,5 ml o menos en 15 segundos

5. Histopatología

Biopsia de glándula salival (escala de Chisholm y Mason)

6. Inmunología (una prueba positiva)

Anti-Ro/SS-A
Anti-Ro/SS-B

Es necesario cumplir 4-6 criterios incluyendo el 5 o 6.
Si se cumplen 3 se considera Sjögren probable

- *Vitali C, Bombardieri S, Jonsson R, Moutsopoulos HM, Alexander EL, Carsons SE, et al. Classification criteria for Sjogren's syndrome: a revised version of the European criteria proposed by the American-European Consensus Group. Ann Rheum Dis 2002 ;61:554-8.*

**ALGORITMO
DIAGNÓSTICO DE
SSJOGREN**

