

# Síndrome de Sjögren: Una Enfermedad Autoinmune Compleja

El síndrome de Sjögren es una enfermedad crónica autoinmunitaria de progresión lenta que se caracteriza por la infiltración linfocítica de las glándulas exocrinas, ocasionando xerostomía (sequedad bucal), ojo seco (queratoconjuntivitis sicca) y una marcada hiperactividad de linfocitos B. Esta condición presenta características singulares que la convierten en un modelo ideal para estudiar tanto la autoinmunidad como la neoplasia maligna linfoide.

El espectro clínico de esta enfermedad es amplio y comprende desde afección de órganos específicos hasta manifestaciones sistémicas. Puede presentarse de forma aislada (síndrome primario) o asociada con otras enfermedades reumáticas sistémicas, siendo más frecuente su relación con artritis reumatoide, esclerodermia limitada y lupus eritematoso sistémico. Una característica preocupante es que conlleva una alta probabilidad de desarrollo de linfoma, lo que requiere vigilancia constante.

**10-20:1**

## Proporción Mujer-Varón

Afecta predominantemente a mujeres de mediana edad

**0.5-1%**

## Prevalencia Global

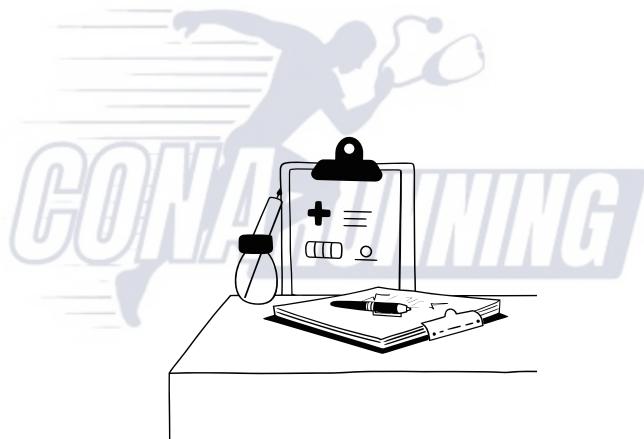
Del síndrome de Sjögren primario en la población

**5-20%**

## Forma Secundaria

De pacientes con enfermedades autoinmunes desarrollan Sjögren secundario

La enfermedad puede observarse en todas las edades, incluida la infancia, aunque es más común en mujeres de mediana edad. Los pacientes con inicio más temprano de la enfermedad expresan un fenotipo más agresivo, caracterizado por una tasa elevada de manifestaciones sistémicas y presencia de autoanticuerpos séricos. Esta variabilidad en la presentación clínica hace que el diagnóstico y manejo requieran un enfoque multidisciplinario y personalizado.



# Mecanismos Patogénicos: La Base Molecular de la Enfermedad

El síndrome de Sjögren se caracteriza fundamentalmente por dos procesos patológicos interrelacionados: la infiltración linfocítica de las glándulas exocrinas (principalmente salivales y lagrimales) y la hiperactividad de los linfocitos B. Esta última se manifiesta principalmente por hipergammaglobulinemia y la presencia de autoanticuerpos séricos contra antígenos órgano inespecíficos, como inmunoglobulinas (factor reumatoide) y antígenos celulares extraíbles del núcleo (Ro52, Ro60 y La).

## Células Infiltrantes Principales

Las principales células infiltrantes en las glándulas exocrinas son los linfocitos T activados. Sin embargo, en las glándulas salivales menores del labio con mayor infiltración linfocítica predomina la población de linfocitos B. Otros subtipos celulares detectados incluyen células foliculares, mieloides y dendríticas plasmacitoides, así como macrófagos.

Está demostrado que la activación del inflamasoma y los macrófagos positivos para interleucina (IL) 18 en la lesión de la glándula salival se relacionan con factores predictivos adversos para el desarrollo de linfoma.



## Predisposición Genética

Alelos HLA y variantes genéticas específicas



## Activación Celular Epitelial

Expresión inapropiada de moléculas coestimuladoras

## Factores Desencadenantes

La interacción entre desencadenantes endógenos (estrés intracelular, expresión excesiva de ácidos nucleicos endógenos) y detonantes exógenos (virus, hormonas, estrés) aunados a un fondo genético que determina una respuesta inmunitaria hiperactiva, parece crucial para el inicio y perpetuación de la enfermedad.

Los locus genéticos de riesgo implicados incluyen el alelo del antígeno leucocítico humano DQA1\*0501, así como variantes implicadas en el eje interferón/BAFF (IRF5, STAT4, BAFF), la función de los linfocitos B (EBF1, BLK) y la inflamación crónica (TNFAIP3).



## Desencadenantes Ambientales

Virus, hormonas y factores de estrés



## Respuesta Autoinmune

Infiltración linfocítica y daño glandular

Las células epiteliales ductales y acinares contribuyen significativamente al comienzo y la perpetuación de la lesión autoinmunitaria. Estas células expresan de forma inapropiada moléculas coestimuladoras y autoantígenos intracelulares como Ro/SS-A y La/SS-B en sus membranas, adquiriendo la capacidad de proporcionar señales esenciales para la activación linfocítica. Además, producen citocinas proinflamatorias y quimiocinas que atraen los linfocitos necesarios para la lesión autoinmunitaria sostenida y permiten la formación de centros germinales ectópicos. Las células epiteliales glandulares también tienen una función activa en la producción del factor activador de linfocitos B (BAFF), que se induce después de la estimulación con interferones tipo I y II, y cuyo aumento sérico se ha observado en pacientes con síndrome de Sjögren, especialmente en aquellos con hipergammaglobulinemia.

# Manifestaciones Clínicas Glandulares: Síntomas Característicos

La mayoría de los pacientes con síndrome de Sjögren presentan síntomas relacionados con la disminución de la función de las glándulas lagrimales y salivales. La evolución de la enfermedad en la mayoría de los pacientes es lenta y con un curso clínico benigno. Los estudios han demostrado que antes del inicio de la enfermedad, los pacientes experimentan acontecimientos muy estresantes en su vida que no pueden afrontar de forma adecuada.



## Xerostomía (Sequedad Bucal)

El principal síntoma bucal es la sequedad, descrita como dificultad para deglutar alimentos, sensación de quemazón, intensificación de la caries dental y problemas para llevar prótesis dental completa.

- Mucosa bucal seca, eritematosa y pegajosa
- Atrofia de las papilas filiformes del dorso de la lengua
- Saliva turbia y escasa de las glándulas principales
- Aumento de tamaño de glándulas salivales en 66% de pacientes



## Queratoconjuntivitis Sicca (Ojo Seco)

La afectación ocular es otra manifestación importante del síndrome. Los pacientes se quejan de sensación de arenilla bajo los párpados.

- Sensación de quemazón ocular
- Acumulación de secreción espesa en ángulo interno
- Menor producción de lágrimas
- Enrojecimiento, picor y fatiga ocular
- Aumento de la fotosensibilidad

## Pruebas Diagnósticas para Afectación Glandular

### Evaluación Salival

- Sialometría
- Ecografía de glándulas salivales
- Resonancia magnética
- Sialografía por resonancia magnética
- Biopsia de glándulas salivales menores del labio

### Evaluación Ocular

- Prueba de Schirmer I (flujo lagrimal)
- Tiempo de rotura lagrimal
- Contenido de lisozima
- Exploración con lámpara de hendidura
- Tinciones con verde de lisamina o rosa de Bengala

### Otras Glándulas Exocrinas

- Sequedad nasal, faríngea y traqueal (xerotráquea)
- Atrofia de mucosa esofágica
- Gastritis atrófica
- Dispareunia por resequedad genital
- Resequedad de la piel

La ecografía de glándulas salivales es una herramienta emergente con utilidad diagnóstica y pronóstica particularmente valiosa. La biopsia de las glándulas salivales menores que se realiza en el labio permite la confirmación histopatológica de infiltrados linfocíticos focales, siendo un procedimiento clave en el diagnóstico definitivo de la enfermedad.

# Manifestaciones Extraglandulares y Complicaciones Sistémicas

Las manifestaciones extraglandulares (sistémicas) aparecen en 33% de los pacientes con síndrome de Sjögren y pueden clasificarse en cuatro categorías principales: inespecíficas, periepiteliales (alrededor de los tejidos epiteliales por linfocitos), enfermedad mediada por complejos inmunitarios y desarrollo de linfoma. Esta diversidad de manifestaciones refleja la naturaleza sistémica de la enfermedad y requiere un enfoque integral en el manejo clínico.

1

## Manifestaciones Inespecíficas

Incluyen síntomas generales que afectan la calidad de vida del paciente:

- Fatiga fácil y persistente
- Febrícula
- Fenómeno de Raynaud
- Mialgias y artralgias
- Artritis no erosiva

2

## Afectación Periepitelial (Epitelitis Autoinmune)

Compromiso de órganos parenquimatosos por acumulación periepitelial de linfocitos:

- **Pulmonar:** Tos seca, disnea, infiltrados peribronquiales (bronquitis seca), neumonitis intersticial linfocítica
- **Renal:** Nefritis intersticial, hipostenuria, trastornos de función tubular renal, acidosis, nefrocalcínosis
- **Hepática:** Infiltración linfocítica del parénquima

3

## Enfermedad Mediada por Complejos Inmunitarios

Vasculitis que afecta principalmente vasos de pequeño calibre:

- Púrpura palpable
- Exantema urticariano (raro)
- Ulceraciones cutáneas
- Mononeuritis múltiple
- Glomerulonefritis membranoproliferativa asociada a crioglobulinemia mixta tipo II o III
- Daño del sistema nervioso central (raro)
- Mielitis vinculada al anticuerpo antiacuaporina 4 (casos excepcionales)

4

## Desarrollo de Linfoma

El síndrome de Sjögren presenta el riesgo más alto de linfoma entre todas las enfermedades autoinmunitarias. Factores de riesgo principales:

- Atrofia de lengua
- Crecimiento persistente de glándulas parótidas
- Púrpura y leucopenia
- Crioglobulinemia tipo II
- Concentraciones séricas bajas de complemento C4
- Autoanticuerpos (factor reumatoide, anti-Ro52, anti-Ro60, anti-La)
- Grado de infiltración linfocítica en glándulas salivales menores

 **Características del Linfoma en Sjögren:** Muchos son linfomas de linfocitos B marginales, de baja malignidad, extraganglionares y que suelen detectarse de manera incidental durante la valoración de una biopsia de una glándula salival labial menor. Los ganglios linfáticos afectados suelen ser periféricos. La supervivencia es menor en pacientes con síntomas B, ganglios linfáticos > 7 cm de diámetro y un grado histológico alto o intermedio.

Datos recientes revelan también un mayor riesgo de mieloma múltiple en los pacientes con síndrome de Sjögren con autoanticuerpos anti-Ro52, anti-Ro60 o anti-La. En acuerdo con las observaciones en artritis reumatoide y lupus eritematoso, los pacientes con síndrome de Sjögren también tienen un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular. La patogenia del linfoma en presencia de síndrome de Sjögren todavía no se aclara completamente, aunque está demostrado que las alteraciones genéticas implicadas en la activación inflamatoria crónica de los linfocitos B y las vías del interferón tipo 1, así como anormalidades epigenéticas, son contribuyentes significativos.

# Diagnóstico: Evaluación Integral y Criterios de Clasificación

El síndrome de Sjögren primario se diagnostica cuando el paciente se presenta con resequedad ocular o bucal, crecimiento de glándulas salivales mayores o manifestaciones sistémicas, como fenómeno de Raynaud, púrpura palpable o sintomatología de acidosis tubular renal. Debe realizarse una anamnesis cuidadosa sobre los fármacos que causan sequedad. En fecha reciente se ha informado de casos de síndrome de Sjögren desencadenado por inhibidores del punto de verificación PD-1/PD-L1.

01

## Historia Clínica Detallada

Evaluación de síntomas de sequedad, manifestaciones sistémicas y revisión de medicamentos

03

## Evaluación de Glándulas Salivales

Medición del flujo salival o ecografía de glándulas

05

## Estudios Complementarios

Descartar diagnósticos diferenciales y evaluar complicaciones

02

## Pruebas Oculares

Detección de queratoconjuntivitis sicca mediante pruebas específicas

04

## Pruebas Serológicas

Determinación de autoanticuerpos específicos y marcadores inmunológicos

06

## Biopsia Labial (si necesario)

Confirmación histopatológica cuando el diagnóstico es incierto

## Hallazgos de Laboratorio Característicos

Las pruebas de laboratorio de rutina en el síndrome de Sjögren pueden revelar:

- Leucopenia y, con menor frecuencia, linfopenia
- Aumento de la velocidad de eritrosedimentación (en dos tercios de los pacientes)
- Hipergammaglobulinemia
- Anticuerpos antinucleares positivos
- Factor reumatoide positivo
- Anticuerpos contra los autoantígenos Ro52/Ro60 y La



### Autoanticuerpos Específicos y sus Asociaciones

- **Anticentrómero:** Cuadro clínico similar a esclerodermia limitada
- **Antimitocondriales:** Daño hepático en forma de cirrosis biliar primaria
- **Anti-21 hidroxilasa:** Afección suprarrenal
- **Contra péptidos citrulinados:** Sjögren con artritis
- **Contra calponina-3:** Presencia de neuropatías periféricas

El estudio debe incluir pruebas para infecciones virales crónicas (virus de hepatitis C, HIV), radiografía para descartar sarcoidosis, electroforesis de proteína, concentración sérica de IgG4 y autoanticuerpos contra antígenos tiroideos. Cuando el diagnóstico es incierto, o bien con objeto de descartar otros problemas que generan xerostomía, xeroftalmia o hipertrofia de las glándulas parótidas, se lleva a cabo una biopsia labial. Los criterios de clasificación no tienen valor en la práctica diaria, pero son primordiales en la investigación clínica y epidemiológica.

# Tratamiento: Manejo Integral de Síntomas y Complicaciones

El tratamiento del síndrome de Sjögren se dirige a aliviar los síntomas y disminuir el daño causado por la xerostomía crónica y la queratoconjuntivitis secca mediante la sustitución o estimulación de las secreciones ausentes. El enfoque terapéutico debe ser personalizado según la gravedad de los síntomas y la presencia de manifestaciones sistémicas, requiriendo un manejo multidisciplinario que incluya oftalmólogos, reumatólogos, dentistas y otros especialistas según las complicaciones presentes.



## Tratamiento Oftálmico

Diversas preparaciones que sustituyen las lágrimas insuficientes:

- Hidroxipropil-metilcelulosa
- Alcohol polivinílico
- Metilcelulosa al 0.5%
- Polividona con cloruro de benzalconio

**Para úlceras corneales:** Cubrir el ojo y aplicar pomada de ácido bórico



## Manejo de Xerostomía

El mejor sustitutivo es el agua. Hidratación frecuente durante el día.

**Para sequedad vaginal:** Geles de ácido propiónico

**Importante:** Evitar fármacos que acentúan la hipofunción lagrimal y salival (diuréticos, antihipertensivos, anticolinérgicos, antidepresivos)

## Estimulación de Secreciones Glandulares

### Pilocarpina Oral

**Dosis:** 5 mg cada 8 horas

Mejora la sequedad y es bastante bien tolerada. Estimula la producción de saliva y lágrimas mediante activación colinérgica.

### Cevimeline

**Dosis:** 30 mg cada 8 horas

Alternativa efectiva para estimular las secreciones glandulares con perfil de tolerabilidad similar a pilocarpina.

### Manifestaciones Leves

**Hidroxicloroquina 200 mg/día:** Útil para artralgias y artritis leve. Tratamiento de primera línea para síntomas articulares.

1

### Enfermedad Sistémica

**Glucocorticoides y Rituximab (anticuerpo monoclonal anti-CD20):** Efectivos en pacientes con manifestaciones sistémicas, especialmente con púrpura y artritis.

2

### Acidosis Tubular Renal

**Bicarbonato de sodio oral:** 0.5 a 2 mM/kg en cuatro dosis divididas para corregir el desequilibrio ácido-base.

3

### Tratamiento de Linfoma

**Guías generales:** Seguir las guías terapéuticas para linfoma en la población general, adaptadas al contexto del síndrome de Sjögren.

4

### Terapias Emergentes

**Anticuerpos monoclonales:** Dirigidos contra la vía coestimulante CD40L/CD40 o el receptor BAFF. Estrategias terapéuticas prometedoras para manifestaciones sistémicas.

5

**Consideraciones Importantes:** El manejo del síndrome de Sjögren requiere un enfoque integral que combine tratamiento sintomático con vigilancia estrecha para detectar complicaciones sistémicas y desarrollo de linfoma. La educación del paciente sobre medidas de autocuidado y la importancia del seguimiento regular son fundamentales para optimizar los resultados clínicos y la calidad de vida.

El pronóstico del síndrome de Sjögren es generalmente favorable en la mayoría de los pacientes, con una evolución lenta y benigna. Sin embargo, la vigilancia continua es esencial debido al riesgo aumentado de linfoma y otras complicaciones sistémicas. Los avances en la comprensión de la patogenia de la enfermedad están abriendo nuevas vías terapéuticas que prometen mejorar significativamente el manejo de esta compleja condición autoinmune. La investigación continua en terapias dirigidas contra vías moleculares específicas, como el eje interferón/BAFF y la vía CD40L/CD40, representa un horizonte esperanzador para los pacientes con manifestaciones sistémicas refractarias a tratamientos convencionales.