



Enfermedad de Sjögren

Dra. Anastasia Secco
Jefa Sección Reumatología Htal. Rivadavia



Introducción

- Enfermedad autoinmune sistémica.
- Mayor frecuencia en sexo femenino (9/1).
- 4º - 6º década de la vida.

Incidencia en Nueva York

- Resultados similares usando diagnóstico por el médico y criterios clasificatorios.
- Incidencia 4.1 por 100.000 personas año.



Current Opinion. 2014. 26 (5): 520-27.
Arthritis Care Res (Hoboken). 2018 Jul 25



Introducción

- **Síntomas sicca:**

- Complicaciones locales.
- Impacto en la calidad de vida.



- **Manifestaciones extraglandulares:**

- Pronóstico.

- **Otras enfermedades autoinmunes órgano- específicas asociadas.**



Fisiopatología

Factores genéticos

- DQA1*05:01, DQB1*02:01 y DRB1*03:01: alto riesgo para la enfermedad.
- DQA1*03:01, DQA1*0501 y DQB1*05:01: relacionados con protección.

Genes no antígeno leucocitario humano

- Asociados con la signatura del interferón.
- Asociados con la función de células B y T.

Clin Exp Rheumatol 2021; 39 (Suppl. 133): S3-S13

Autoinmunidad. 2018. 3(6): 25-32

HOSPITAL B. RIVADAVIA



Fisiopatología

Factores epigenéticos

- Alteraciones en la expresión de los micro-RNA.
- Alteraciones en la metilación del ADN.
- Acetilación de histonas.

Clin Exp Rheumatol 2021; 39 (Suppl. 133): S3-S13

Autoinmunidad. 2018. 3(6): 25-32



Fisiopatología

Inmunidad innata

- ✓ Interferón
- ✓ Toll Receptors
- ✓ NFκB
- ✓ BAFF
- ✓ Células dendríticas
- ✓ Células epiteliales
- ✓ Células acinares

Clin Exp Rheumatol 2021; 39 (Suppl. 133): S3-S13

Autoinmunidad. 2018. 3(6): 25-32

HOSPITAL B. RIVADAVIA



Fisiopatología de síndrome de Sjögren

Inmunidad adaptativa

Linfocitos T

- Linfopenia moderada.
- Infiltrado de linfocitos TCD4 en glándulas salivales.
- Linfocitos Th17: IL-17, IL-21 e IL-22.
- Aumento celular en la relación Tfr/Tfh

Linfocitos B

- Aumento de la supervivencia de linfocitos B.
- Diferenciación a distintos subtipos de linfocitos B.

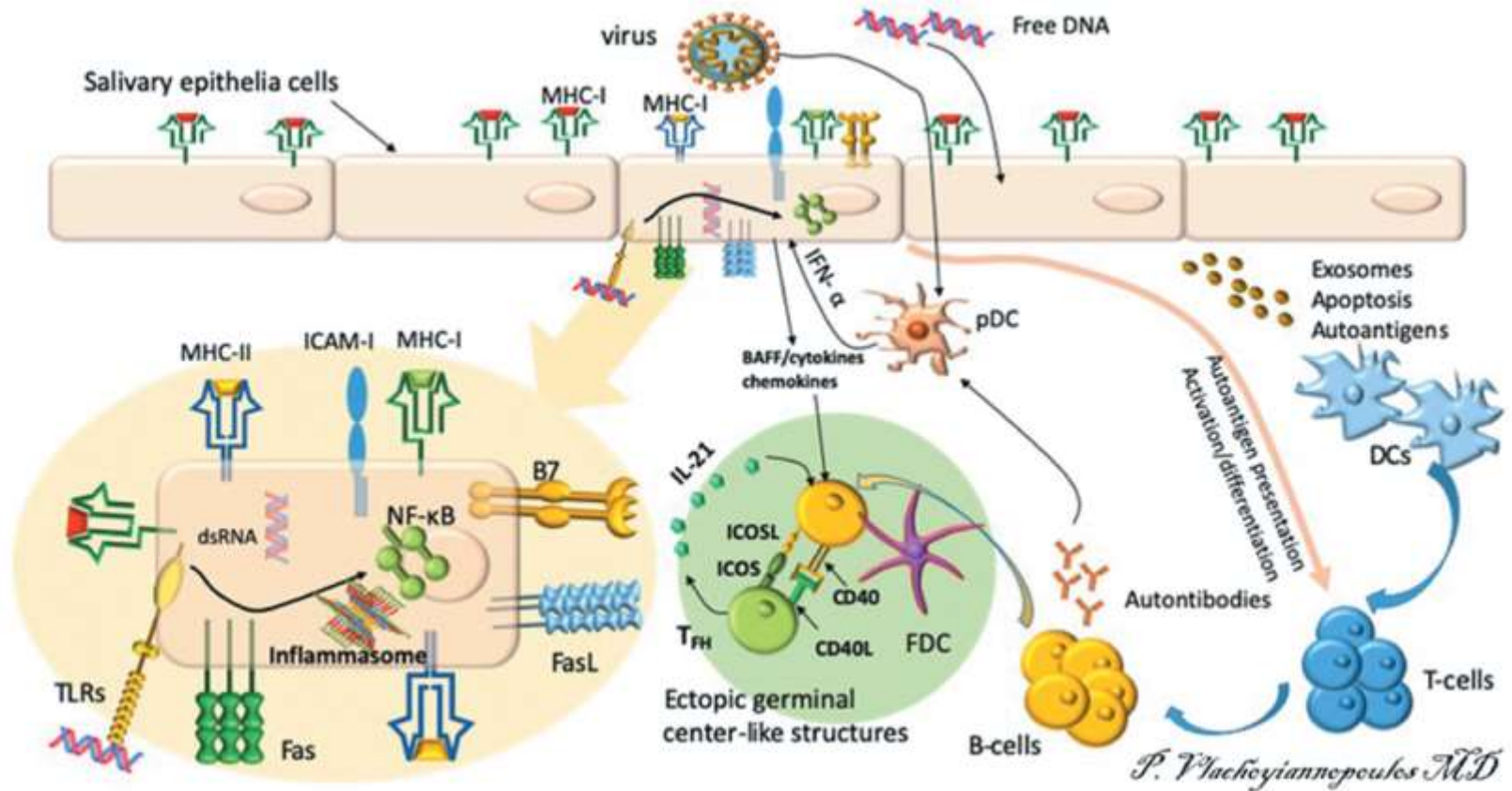
Clin Exp Rheumatol 2021; 39 (Suppl. 133): S3-S13

Autoinmunidad. 2018. 3(6): 25-32

HOSPITAL B. RIVADAVIA



Fisiopatología del síndrome de Sjögren



MODELO FASES TEMPRANAS DE DISFUNCIÓN GLANDULAR

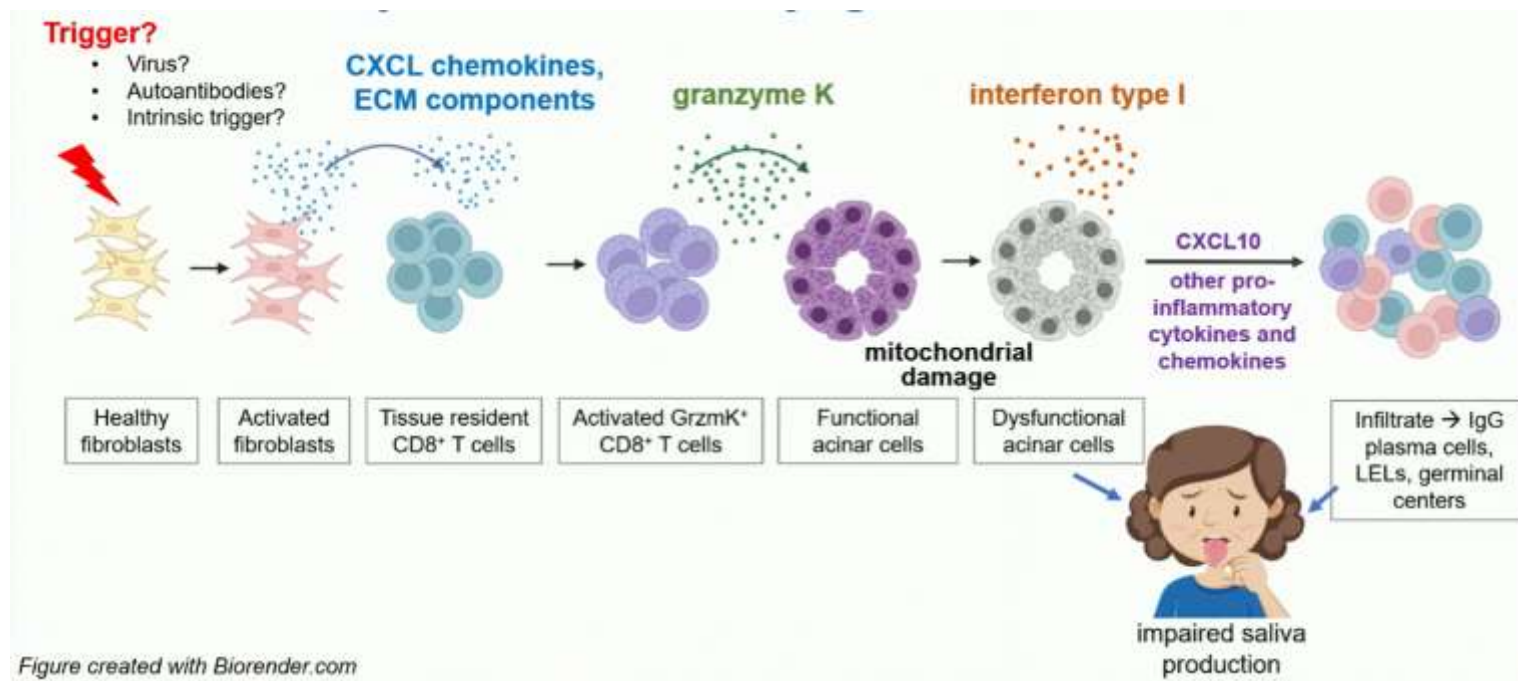


Figure created with Biorender.com



Top Topics

Rumatología al Día



Serología

Autoanticuerpo	%
Anti-Ro/SSA	50-70
Anti-La/SSB	30-60
Antinucleares	80
Factor reumatoideo	40-50
Crioglobulinas	10-15
Hiperglobulinemia	56

- Patrón de anticuerpos definido desde el inicio.
- Perfil seronegativo (anti-Ro/anti-La): Menor prevalencia de manifestaciones extraglandulares.
- Cohorte 375 pacientes: 15% seronegativos ANA, FR, anti-Ro y anti-La



Serología

Autoanticuerpo	%	Fenotipo
Anti-muscarínicos	Incierta	Citopenia
Anti-anhidrasa carbónica	12.5-20.8	Afectación renal
Anti-SP-1 (Proteína salival)	54	Enfermedad temprana y anti-Ro y anti-La seronegativa
Anti-PSP (proteína secretora parotídea)	18	Enfermedad temprana y anti-Ro y anti-La seronegativa
Anti-saccharomyces cerevisiae	4.8	Afectación cutánea
Anticarbamilasa	27	Afección renal
Antifodrina	21.3	Manifestaciones neurológicas, parotiditis y tiroiditis.
Anti-acuaporina 5	73.2	Anti-acuaporina 4: Sx. Devic
Anti-acuaporina 1	27	
Anti-acuaporina 4	10	
Anti-proteína-16 inducida por interferón	29-70	Hiperglobulinemia, ANA+, centros germinales y PF.
Anti-NA-14	11.1	> niveles de IgA y < duración enfermedad.
PUF60 (proteína splicing y transcripción)	29.8	Asociación anti-Ro, anti-La, ANA, FR, acs anti-tiroideos
Anti-MDM2	21	Anemia, trombocitopenia
Anti-cofilina 1, anti-alfa enolasa, anti RGI	Incierta	Linfoma
Anti estatmina-4	15	Polineuropatía y vasculitis
Anti-TRIM38	10	Anti-Ro60, anti-Ro52, anti-La

Autoimmunity Rev 2019.

SS Classification Criteria proposed to ACR-EULAR

Inclusion Criteria
• At least one symptom of ocular or oral dryness (based on AECG questions) • or suspicion of SS from ESSDAI questionnaire (at least one domain with positive item)

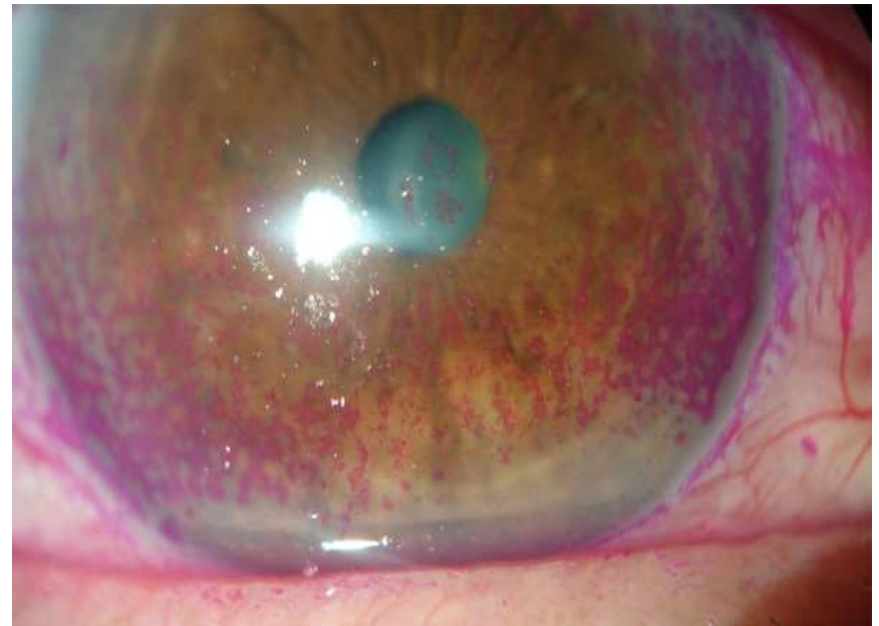
Item	Score
FS ≥ 1	3
SSA +	3
OSS ≥ 5	1
Sch ≤ 5 mm/5min	1
UWS ≤ 0.1 ml/min	1
<i>Total</i>	9.0

SS Classification Criteria
pSS Case defined by a score ≥ 4
Based on 98% consensus among clinician experts
Note: • Exclusion criteria similar to AECG and ACR criteria • Patients taking anticholinergic drugs should be evaluated for OSS, Schirmer, and UWS flow after a sufficient interval off these medications



Manifestaciones oftalmológicas

- **Xeroftalmía:**
 - sensación de arenilla
 - ardor
 - dolor
 - fotosensibilidad
 - disminución de agudeza visual
- **Complicaciones:**
 - conjuntivitis
 - queratitis
 - úlceras de córnea
 - perforación



*Enfermedades Inflammatorias
Reumatológicas. 2016*



Manifestaciones glándulas salivales

- **Xerostomía:**
 - gusto desagradable
 - dificultades en la deglución
 - caries
 - pérdidas de piezas dentarias
 - lengua roja, lobulada y depapilada
- **En pacientes con severa hipofunción salival:**
 - aumento de Streptococcus mutans, Lactobacillus y Candida
 - aumento de enfermedad periodontal
 - queilitis
 - candidiasis oral



British Dental Journal. 2012; 213: 353-357.
Enfermedades Inflamatorias Reumatológicas. 2016.



Causas complejo sicca

- Edad avanzada.
- Deshidratación.
- Depresión-ansiedad.
- Antihistamínicos.
- Antidepresivos.
- Anticolinérgicos.
- Diuréticos.
- Radioterapia de cabeza y cuello.
- Sarcoidosis.
- Tuberculosis/lepra.
- Amiloidosis.
- HIV.
- HCV.
- Diabetes.
- Hipotiroidismo no controlado.
- Síndrome de Sjögren.

Reumatología. Buenos Aires. Argentina. 2010.



Otras xerosis

- **Xerodermia:**
 - 50% de los pacientes.
 - Prurito.
- **Xerovagina:**
 - Dispaurenia.
 - Prurito.
- **Xerosis vía aérea:**
 - Costras nasales, epistaxis y sinusitis a repetición.
 - Disfonía.
 - Xeroatrquea.

Enfermedades Inflamatorias Reumatológicas. 2016



Manifestaciones clínicas

Table 1. Clinical and laboratory red flags for possible underlying primary Sjögren's syndrome in patients without sicca symptoms

(1) Clinical features

- (a) Fever of unknown origin,
- (b) Parotid gland swelling,
- (c) Leukocytoclastic vasculitis,
- (d) Raynaud phenomenon,
- (e) Peripheral neuropathy,
- (f) Myelitis,
- (g) Lymphocytic meningitis,
- (h) Interstitial lung disease,
- (i) Renal tubular acidosis,
- (j) Mother of a baby born with congenital heart block,
- (k) B-cell lymphoma arising in salivary or lachrymal glands.

(2) Laboratory abnormalities

- (a) Elevated erythrocyte sedimentation rate,
- (b) Hypergammaglobulinemia or raised IgG levels,
- (c) Leukopenia and thrombocytopenia,
- (d) Serum and/or urine monoclonal band,
- (e) Antinuclear antibodies, rheumatoid factor or anti-Ro/La antibodies in an apparently asymptomatic person.



ESSDAI

DOMINIOS

SINT. CONSTITUCIONALES	RENAL
LINFADENOPATÍAS/LINFOMA	MUSCULAR
GLANDULAR	SNP
ARTICULAR	SNC
CUTÁNEO	HEMATOLÓGICO
RESPIRATORIO	MARC. BIOLÓGICOS

Eur J Rheumatol 2020; 7(1): 16-20

Ann Rheum Dis. 2010 Jun; 69(6): 1103–1109



ESSDAI: dominio constitucional

- <u>SÍNTOMAS CONSTITUCIONALES (3)</u> - Exclusión de fiebre de origen infeccioso y pérdida voluntaria de peso.	Sin actividad =0	▪ Ausencia de síntomas
	Baja actividad=1	Fiebre leve o intermitente (37.5°-38.5°C) Sudoración nocturna y/o Pérdida de peso involuntaria de 5 al 10% del peso corporal
	Moderada actividad =2	Fiebre alta (>38.5) Sudoración nocturna y/o Pérdida involuntaria de peso mayor al 10% del peso corporal

Eur J Rheumatol 2020; 7(1):
16-20

RMD Open 2015;1:e000022

HOSPITAL B. RIVADAVIA



ESSDAI: dominio glandular

<u>GLANDULAR</u> (2) Exclusión de infección o litiasis	Sin actividad =0	Ausencia de tumefacción glandular.
	Baja actividad=1	Mínima tumefacción glandular con parotidomegalia (≤ 3 cm) ó Tumefacción limitada a glándula submaxilar o lagrimal.
	Moderada actividad =2	Tumefacción glandular mayor con parotidomegalia (> 3 cm) ó Tumefacción submaxilar o lagrimal importante.



Parotidomegalia

- 30- 40% de los casos.
- Frecuentemente bilateral.
- Implicancias pronósticas.



Enfermedades Inflamatorias Reumatológicas. 2016

HOSPITAL B. RIVADAVIA



Causas parotidomegalia

- **Unilateral:**

- Litiasis.
- Infección bacteriana.
- Sialoadenitis crónica.
- Neoplasia.

- **Bilateral:**

- Infección viral.
- Sarcoidosis.
- HIV.
- Cirrosis.
- Anorexia/bulimia.
- Síndrome de Sjögren.

-Enfermedad por Ig G 4

Reumatología. Buenos Aires. Argentina. 2010.

Medicina Interna de México . 2013. 9 (1)

HOSPITAL B. RIVADAVIA



Compromiso músculo esquelético

- Artralgias: 53% de los casos.
- Mialgias: 22% de los casos. Evidencia histológica de inflamación muscular subclínica.
- Artritis: oligo o poliarticular, pequeñas articulaciones, asimétrica.

Enfermedades Inflamatorias Reumatológicas. 2016.

Rheumatology. 2010; 49: 1164–1172.



ESSDAI: dominio muscular

<u>MUSCULAR</u> (6) Exclusión de debilidad por esteroides	Sin actividad =0	Ausencia de compromiso muscular activo actual.
	Baja actividad=1	Miositis activa leve evidenciada por: EMG anormal ó Biopsia (+) sin debilidad muscular ó CPK ($N > CPK \leq 2N$)
	Moderada actividad =2	Miositis activa moderada evidenciada por: EMG anormal ó Biopsia (+) con debilidad muscular (déficit máximo de 4/5) ó Elevación de CPK ($2N > CPK \leq 4N$)
	Alta actividad=3	Miositis activa severa evidenciada por: EMG anormal ó Biopsia con debilidad (déficit $\leq 3/5$) ó Elevación de CPK ($>4N$)



ESSDAI: dominio articular

ESSDAI Dominio articular (2) Excluir osteoartritis	Sin actividad=0	Ausencia de compromiso articular activo actual.
	Baja actividad= 1	Artralgias en manos, carpos, tobillos y pies acompañadas de rigidez matinal (>30 minutos).
	Moderada actividad=2	Sinovitis de 1 a 5 articulaciones (recuento de 28 articulaciones).
	Alta actividad= 3	Sinovitis de 6 o más articulaciones (recuento de 28 articulaciones).



Compromiso articular

Anti-citrullinated protein antibodies and arthritis in Sjögren's syndrome: a systematic review and meta-analysis

10 estudios - 1322 pacientes

- 92 pacientes: artritis + y anti CCP+
- 43 pacientes: artritis - y con anti CCP+
- 470 pacientes: artritis+ y anti CCP-
- 717 pacientes: artritis- y anti CCP-

Tres estudios evaluaron progresión a AR:

- 33/58 pacientes con anti CCP+ desarrollaron AR
- 0/598 pacientes con anti CCP-
- Tiempo de seguimiento?



Compromiso articular

Pacientes con artritis temprana y síntomas sicca:

Compromiso articular	Síntomas sicca
Anticuerpos anti citrulina	Tests objetivos compromiso glandular
Ecografía músculo esquelética	Anticuerpos anti Ro/ anti La
RMN músculo esquelética	Biopsia glándula salival menor

Rheumatology. 2015. First published online: July, 2015

Rheumatol Int. 2013. 33:1443–1446



ESSDAI: dominio cutáneo

<i>Dominio cutáneo (3)</i> Considerar como sin actividad a manifestaciones estables, de larga duración relacionadas a daño	Sin actividad= 0	Ausencia de compromiso cutáneo activo actual
	Baja= 1	Eritema multiforme
	Moderada= 2	Vasculitis cutánea limitada, incluida urticaria vasculitis, púrpura limitada a pies y tobillos o lupus cutáneo subagudo
	Alta= 3	Vasculitis cutánea difusa, incluida urticaria vasculitis, púrpura difusa, o úlceras secundarias a vasculitis

Eur J Rheumatol 2020; 7(1): 16-20

RMD Open 2015;1:e000022



Manifestaciones cutáneas

Vasculitis cutánea:

Frecuencia: 10%. Suele manifestarse al diagnóstico del SSp.



Púrpura miembros inferiores.
Histología más frecuente:
vasculitis leucocitoclástica.

Enfermedades Inflamatorias Reumatológicas. 2016



Manifestaciones cutáneas

Vasculitis cutánea:

úlceras



nódulos



urticaria
vasculitis





Manifestaciones cutáneas

Eritema anular/LECSA:



Rash fotosensible,
eritematoso, con
bordes sobre elevados
y centro pálido.



Manifestaciones cutáneas

Eritema anular/LECSA:

- 35/337 pacientes no asiáticos.
- En el 71% de los casos precedió al diagnóstico de SSp.
- Las lesiones predominaron en rostro y miembros superiores.
- Anti Ro/ La + en 89% de los casos.
- Baja asociación con otras manifestaciones sistémicas.

Lupus. 2014 Feb;23(2):166-75



Compromiso renal

- Acidosis túbulo- renal/ nefritis túbulo-intersticial.
- Glomerulonefritis.
- Glomerulonefritis por crioglobulinas.

BMC Medicine. 2013. 11 (95): 1- 14.

*Neprhol Dial Transplant.*2001; 16: 2328- 2336.



ESSDAI: dominio renal

<u>RENAL (5)</u> Si se realizó biopsia, entonces primero clasificar la actividad basada en las características histológicas	Sin actividad =0	Ausencia de compromiso renal actual activo con proteinuria <0,5g/d, sin hematuria, sin leucocituria, sin acidosis, o proteinuria estable persistente debida a daño.
	Baja actividad=1	Evidencia de compromiso renal activo leve, limitada a acidosis tubular sin insuficiencia renal o compromiso glomerular con proteinuria (entre 0.5 y 1 g/d), sin hematuria o insuficiencia renal (VFG $\geq$ 60 ml/min).



ESSDAI: dominio renal

RENAL (5)

Si se realizó biopsia, entonces primero clasificar la actividad basada en las características histológicas

Moderada actividad =2

Compromiso renal activo moderado, como:
acidosis tubular con insuficiencia renal (VFG < 60 ml/min) ó
Compromiso glomerular con proteinuria entre 1 y 1.5 g/d, sin hematuria o insuficiencia renal (VFG ≥ 60 ml/min) ó
Evidencia histológica de glomerulonefritis extramembranosa o infiltrado intersticial linfocitario importante.

Alta actividad=3

Compromiso renal activo severo, como :
compromiso glomerular con proteinuria > 1.5 g/d o hematuria ó
insuficiencia renal (VFG < 60 ml/min), ó
evidencia histológica de glomerulonefritis proliferativa ó
compromiso renal asociado a crioglobulinemia



Compromiso renal

Nefritis túbulo intersticial:

- Manifestaciones clínicas en 2/3 de los pacientes.
- Pueden ser los síntomas de inicio de SSp.
- La forma mas frecuente de presentación es la acidosis túbulo renal (ATR) tipo I/distal.
- 25% de los casos desarrollan insuficiencia renal.

Nature reviews/ Nephrology. Published online Nov 2015

Rheumatology. Advance Access published July 2015

Expert Review of Clinical Immunology. 2016



Compromiso renal

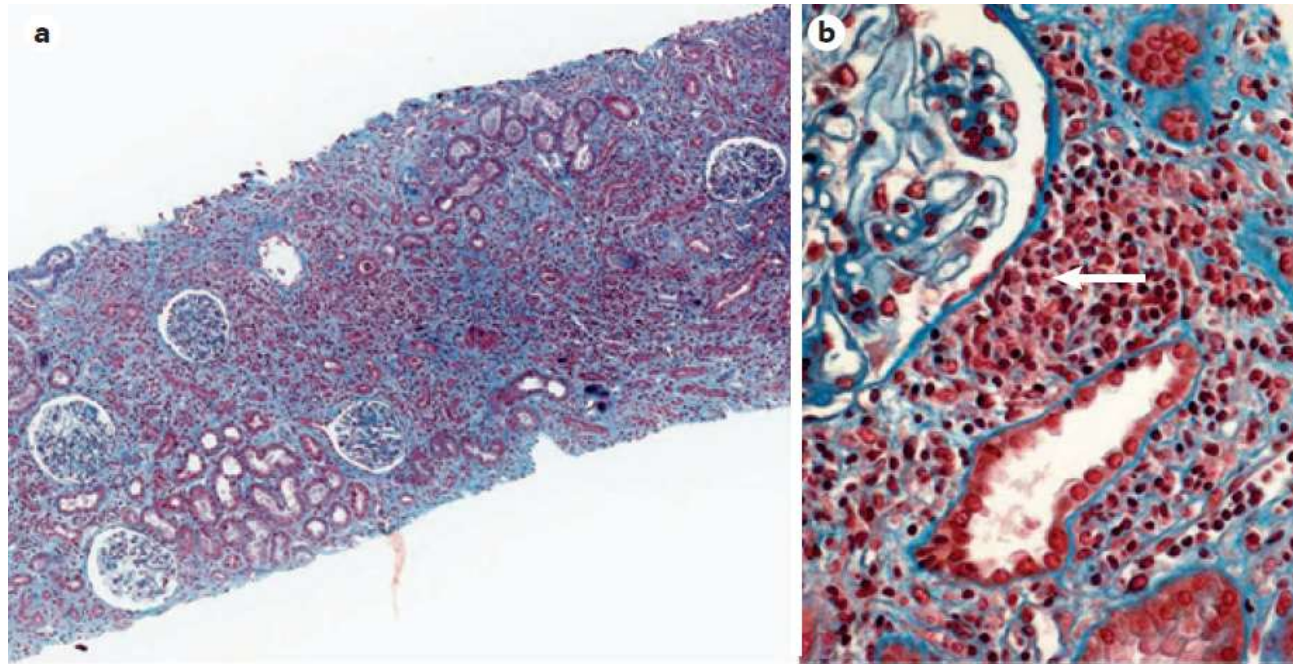


Figure 2 | **Typical histologic presentation of tubulointerstitial nephritis in a patient with pSS.** **a** | Masson trichrome staining of a kidney biopsy sample from a patient with primary Sjögren syndrome (pSS) and tubulointerstitial nephritis (magnification $\times 100$). Mononuclear cells are present within the interstitium. Tubular atrophy and interstitial fibrosis are also present and represent $>50\%$ of the kidney cortex surface. Glomeruli have a normal structure. **b** | The higher magnification view ($\times 400$) of the lymphocytic and plasmocytic infiltrate enables plasma cells to be distinguished from lymphocytes, and lymphocytic tubulitis. The arrow indicates a plasma cell.



Compromiso renal

ATR:

- Calambres.
- Parálisis periódica/falla respiratoria.
- Nefrocalcinosis.
- Osteomalacia/fracturas patológicas.
- Insuficiencia renal.

Nature reviews/ Nephrology. Published online Nov 2015

Rheumatology. Advance Access published July 2015

Expert Review of Clinical Immunology. 2016

HOSPITAL B. RIVADAVIA



Compromiso renal

ATR tipo I (distal):

Incapacidad de reducir el PH urinario por debajo de 5,5 aún ante la presencia de acidosis metabólica. Normo o hipokalemia, hipercalciuria, hipocitraturia.

Completa:

- Acidosis metabólica hiperclorémica.
- PH urinario $> 5,3$.
- Anión gap urinario positivo: $\text{Cl}^- < (\text{Na}^+ + \text{K}^+)$.

Incompleta:

- Bicarbonato normal.
- Prueba de sobrecarga de amonio positiva: PH urinario no disminuye a $< 5,3$ luego de prueba de sobrecarga.

Nature reviews/Nephrology. Published online Nov 2015
Rheumatology. Advance Access published July 2015
Expert Review of Clinical Immunology. 2016



Compromiso renal

ATR tipo II (proximal)- Síndrome de Fanconi:

- Defecto en la capacidad de reabsorción proximal de bicarbonato. Capaces de reducir el PH urinario a $< 5,3$ ante acidosis metabólica.
- Acidosis hiperclorémica con anión gap negativo.
- Hipofosfatemia, bajos niveles de ácido úrico.
- Pérdida urinaria aumentada de fosfatos, ácido úrico, glucosa (con normoglucemia), bicarbonato, proteínas de bajo peso.

Nature reviews/ Nephrology. Published online Nov 2015

Rheumatology. Advance Access published July 2015

Expert Review of Clinical Immunology. 2016

HOSPITAL B. RIVADAVIA



Compromiso renal

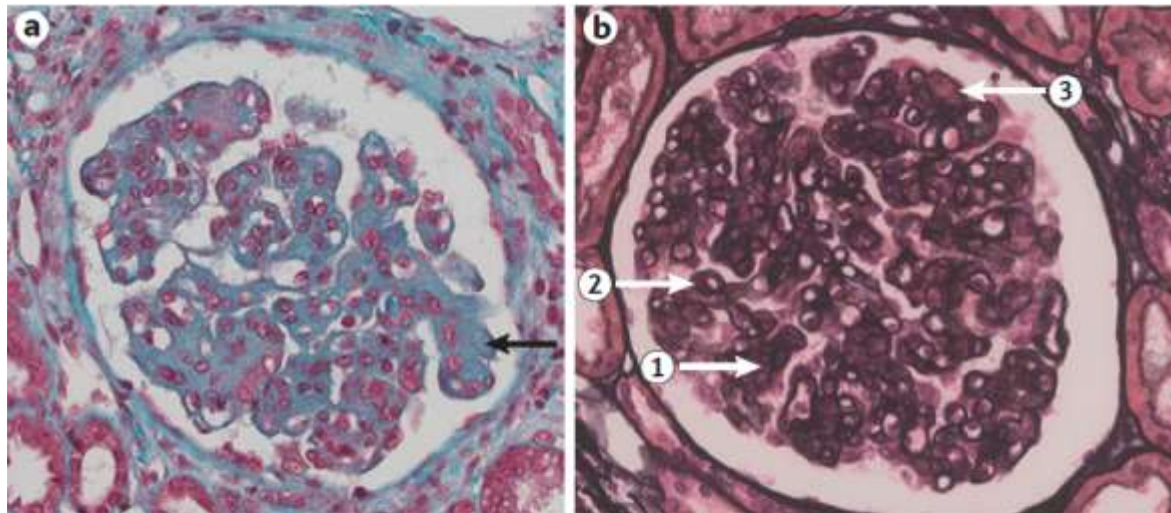


Figure 3 | **Typical histologic presentation of MPGN secondary to cryoglobulinaemia in a patient with pSS.** **a** | Masson trichrome staining of a kidney biopsy sample from a patient with primary Sjögren syndrome (pSS) and membranoproliferative glomerulonephritis (MPGN) secondary to cryoglobulinaemia. Mesangial proliferation is present as well as severe mesangial expansion by extracellular matrix proteins (in blue). The arrow indicates an immunoglobulin cryoprecipitate inside a capillary wall (magnification $\times 400$). **b** | Marinozzi staining of a kidney biopsy sample from a patient with pSS and MPGN secondary to cryoglobulinaemia. Arrow 1 indicates mesangial proliferation, arrow 2 indicates a double contour, and arrow 3 indicates an immunoglobulin cryoprecipitate. The glomeruli have severe mesangial expansion (black deposits) as well as mesangial and endocapillary proliferation and cryoprecipitate within the capillary walls. Double contours are more easily recognized using Marinozzi staining than using Masson trichrome.



Compromiso renal

Glomerulonefritis (GNF):

- Infrecuente.
- GNF membranoproliferativa-secundaria a crioglobulinas:
 - Hipertensión, proteinuria, hematuria, síndrome nefrítico, GNF rápidamente progresiva.
 - Asociada a compromiso de otros órganos por vasculitis crioglobulinémica.

Nature reviews/ Nephrology. Published online Nov 2015

Rheumatology. Advance Access published July 2015

Expert Review of Clinical Immunology. 2016



Compromiso renal

Glomerulonefritis (GNF):

- Infrecuente como forma de presentación.
- GNF membranoproliferativa-secundaria a crioglobulinas:
 - Hipertensión, proteinuria, hematuria, síndrome nefrítico, GNF rápidamente progresiva.
 - Asociada a compromiso de otros órganos por vasculitis crioglobulinémica.

Nature reviews/ Nephrology. Published online Nov 2015

Rheumatology. Advance Access published July 2015

Expert Review of Clinical Immunology. 2016



ESSDAI: dominio SNP

Dominio sistema nervioso periférico (5) Considerar como sin actividad: manifestaciones estables, de larga duración relacionadas con daño. Compromiso debido a otras causas	Sin actividad=0	Ausencia de compromiso del SNP activo.
	Baja actividad = 1	Compromiso leve del SNP, como: polineuropatía sensitiva axonal pura evidenciada por velocidades de neuroconducción o neuralgia del trigémino (V par).
	Moderada actividad= 2	Compromiso moderado activo del SNP, evidenciado por velocidades de neuroconducción, como: neuropatía axonal sensitiva -motora con déficit motor máximo de 4/5. Neuropatía sensitiva pura con presencia de vasculitis crioglobulinémica. Patología ganglionar con síntomas limitados a ataxia leve/moderada. Polineuropatía desmielinizante inflamatoria (CIDP) con deterioro funcional leve (déficit motor máximo de 4/5 o ataxia leve) Compromiso de par craneal de origen periférico (excepto neuralgia del trigémino)
	Alta actividad= 3	Compromiso activo severo evidenciado por estudios de conducción nerviosa, como: Neuropatía axonal sensitivo motora con déficit motor $\leq 3/5$. Compromiso de nervio periférico debido a vasculitis (mononeuritis múltiple etc.) Ataxia severa debida a patología ganglionar. Polineuropatía desmielinizante inflamatoria con deterioro funcional leve (déficit motor $\leq 3/5$ o ataxia leve)



Compromiso sistema nervioso periférico

Neuropatías periféricas:

- Polineuropatía axonal: neuropatía periférica simétrica sensitiva o sensitivo- motora.
- Neuropatía de pequeñas fibras.
- Neuropatía craneal: especialmente del trigémino.
- Ganglionopatía sensitiva.
- Neuropatía motora.
- Mononeuritis múltiple.
- Neuropatía autonómica.
- Polirradiculoneuropatía desmielinizante.

International Journal of Chronic Diseases. 2015
Expert Review of Clinical Immunology. 2016



Compromiso sistema nervioso periférico

Neuropatía de pequeñas fibras:

- Su presencia frecuentemente se asocia a SSp no diagnosticado.
- Dolor quemante, trastornos de la sensibilidad.
- Electromiograma: normal.
- Estudios neurofisiológicos.
- Biopsia de piel: cuantificación de fibras nerviosas de la epidermis.
- No suele asociarse a otras manifestaciones extraglandulares.

International Journal of Chronic Diseases. 2015
Hindawi Publishing Corporation. Autoimmune Diseases. 2012
Expert Review of Clinical Immunology. 2016



Compromiso sistema nervioso periférico

Ganglionopatía sensitiva:

- Antecede al diagnóstico de SSp en aproximadamente el 60% de los casos que presentan este cuadro.
- Daño neuronal del cordón medular posterior y los ganglios espinales.
- Infiltrados formados por linfocitos T.
- Ataxia.
- No suele asociarse a otras manifestaciones extraglandulares.

International Journal of Chronic Diseases. 2015
Hindawi Publishing Corporation. Autoimmune Diseases. 2012
Expert Review of Clinical Immunology. 2016

HOSPITAL B. RIVADAVIA



Compromiso sistema nervioso periférico

Ganglionopatía sensitiva:

- EMG: reducción de amplitud o ausencia de potenciales nerviosos sensitivos, latencia prolongada de las ondas F.
- RMN: intensidad aumentada de la señal en T2 del cordón medular posterior.
- Biopsia de nervio: pérdida severa de axones largos.

International Journal of Chronic Diseases. 2015
Expert Review of Clinical Immunology. 2016



ESSDAI: dominio SNC

<i>Dominio sistema nervioso central (5)</i>	Sin actividad=0	Ausencia de compromiso del SNC activo.
	Moderada actividad= 2	Manifestaciones moderadas activas del SNC, como: Compromiso de pares craneales de origen central. Neuritis óptica. Síndrome similar a esclerosis múltiple (esclerosis múltiple like) con síntomas limitados a deterioro sensitivo puro o deterioro cognitivo demostrado .
	Alta actividad= 3	Compromiso severo del SNC como: Vasculitis cerebral con accidente cerebro-vascular ó Ataque isquémico transitorio Convulsiones Mielitis transversa Meningitis linfocitaria



Compromiso sistema nervioso central

Manifestación de SSp oculto	Número (%) de casos
Esclerosis múltiple	6/10 (60%)
Neuromielitis óptica	78/213 (37%)
Mielitis transversa	23/40 (58%)
Meningitis aséptica	Reportes de casos

Expert Review of Clinical Immunology. 2016



ESSDAI: dominio pulmonar

ESSDAI Dominio respiratorio (5) Considerar como sin actividad a manifestaciones estables, de larga duración, relacionadas con daño, o compromiso pulmonar no relacionada con la enfermedad	Sin actividad=0	Ausencia de compromiso respiratorio activo actual.
	Baja actividad=1	Tos persistente o compromiso bronquial sin anormalidades radiológicas o evidencia de enfermedad intersticial en la TACAR o radiología con ausencia de disnea y test de función pulmonar normal.
	Moderada actividad=2	Compromiso pulmonar activo moderado, como enfermedad intersticial pulmonar en la TACAR con disnea con el ejercicio ((NHYA II) o test de función pulmonar alterado : $70\% < \text{DLCO} \leq 40\%$ o $80\% < \text{FVC} \leq 60\%$.
	Alta actividad=3	Compromiso pulmonar activo grave, como enfermedad intersticial pulmonar demostrado en TACAR con disnea de reposo (NHYA III, IV).



Compromiso pulmonar

- Bronquiolitis y bronquiectasias.
- Neumonitis intersticial no específica: prevalencia 28- 61%.
- Neumonitis intersticial usual: prevalencia 17%. Mal pronóstico.
- Neumonitis linfocítica.
- Infecciones recurrentes.

Curr Allergy Asthma Rep. 2013; 13: 354–360.

Respiration. 2009; 78: 375–376.



ESSDAI: dominio hematológico

ESSDAI Dominio hematológico (2) Excluir citopenias inducida por drogas, déficits de vitaminas o hierro.	Sin actividad=0	Ausencia de citopenia autoinmune
	Baja actividad=1	Citopenia autoinmune con: neutropenia (>1000 neutrófilos $< 1500/\text{mm}^3$), y/o anemia (>10 hemoglobina < 12 g/dl), y/o trombocitopenia >100.000 pero $< 150.000/\text{mm}^3$ o linfopenia (>500 linfocitos $< 1000/\text{mm}^3$)
	Moderada actividad =2	Citopenia autoinmune con: neutropenia (> 500 neutrófilos pero $< 1000/\text{mm}^3$) y/o anemia (>8 hemoglobina pero < 10 g/dl), y/o trombocitopenia (>50.000 plaquetas $< 100.000/\text{mm}^3$) o linfopenia (<500 células/ mm^3)
	Alta actividad=3	Citopenia autoinmune con: neutropenia (neutrófilos $\leq 500/\text{mm}^3$), y/o anemia (hemoglobina < 8 g/dl), y/o trombocitopenia (plaquetas $< 50.000/\text{mm}^3$)



ESSDAI: dominio marcadores biológicos

ESSDAI <i>Dominio marcadores biológicos (1)</i>	Sin actividad=0	Ausencia de cualquiera de los siguientes marcadores biológicos
	Baja actividad=1	Componente clonal y/o hipocomplementemia (C4, o C3 o CH50 bajos) y/o hipergamaglobulinemia o niveles elevados de IgG entre 16 y 20 g/l
	Moderada actividad=2	Presencia de crioglobulinemia y/o hipergamaglobulinemia o altos niveles de IgG > 20 g/l, y/o aparición reciente de hipogamaglobulinemia o disminución reciente del nivel de IgG (<5 g/l)



ESSDAI: dominio linfoganglionar

<u>LINFADENOPATÍAS</u> <u>Y</u> <u>LINFOMA (4)</u> Exclusión de causas infecciosas.	Sin actividad =0	▪ Ausencia de alteraciones.
	Baja actividad=1	▪ Linfadenopatías ≥ 1 cm en cualquier región ganglionar ó ▪ Linfadenopatías ≥ 2 cm en región inguinal.
	Moderada actividad =2	▪ Linfadenopatías ≥ 2 cm en cualquier región ganglionar ó ▪ Linfadenopatías ≥ 3 cm en región inguinal y/o ▪ Esplenomegalia (palpable clínicamente o evaluada por imágenes).
	Alta actividad=3	▪ Enfermedad actual proliferativa maligna de células B.



Linfoma

- > Prevalencia LNH de células B
- Linfoma de tejido linfático asociado con la mucosa (**MALT**)

-Glándulas salivales (parótida y submandibular) localización más frecuente.
Otros : órbitas, nasofaringe, estómago, tiroides y pulmón.

-Baja carga tumoral y niveles bajos de DHL y $\beta 2$ microglobulina.

Nocturne G, et al. Br. J. Haematol. 2015

HOSPITAL B. RIVADAVIA



Manifestaciones sistémicas fuera del ESSDAI

- 6331 pacientes con SSp.
- 26% al menos una manifestación sistémica fuera del ESSDAI (15% F. Raynaud).

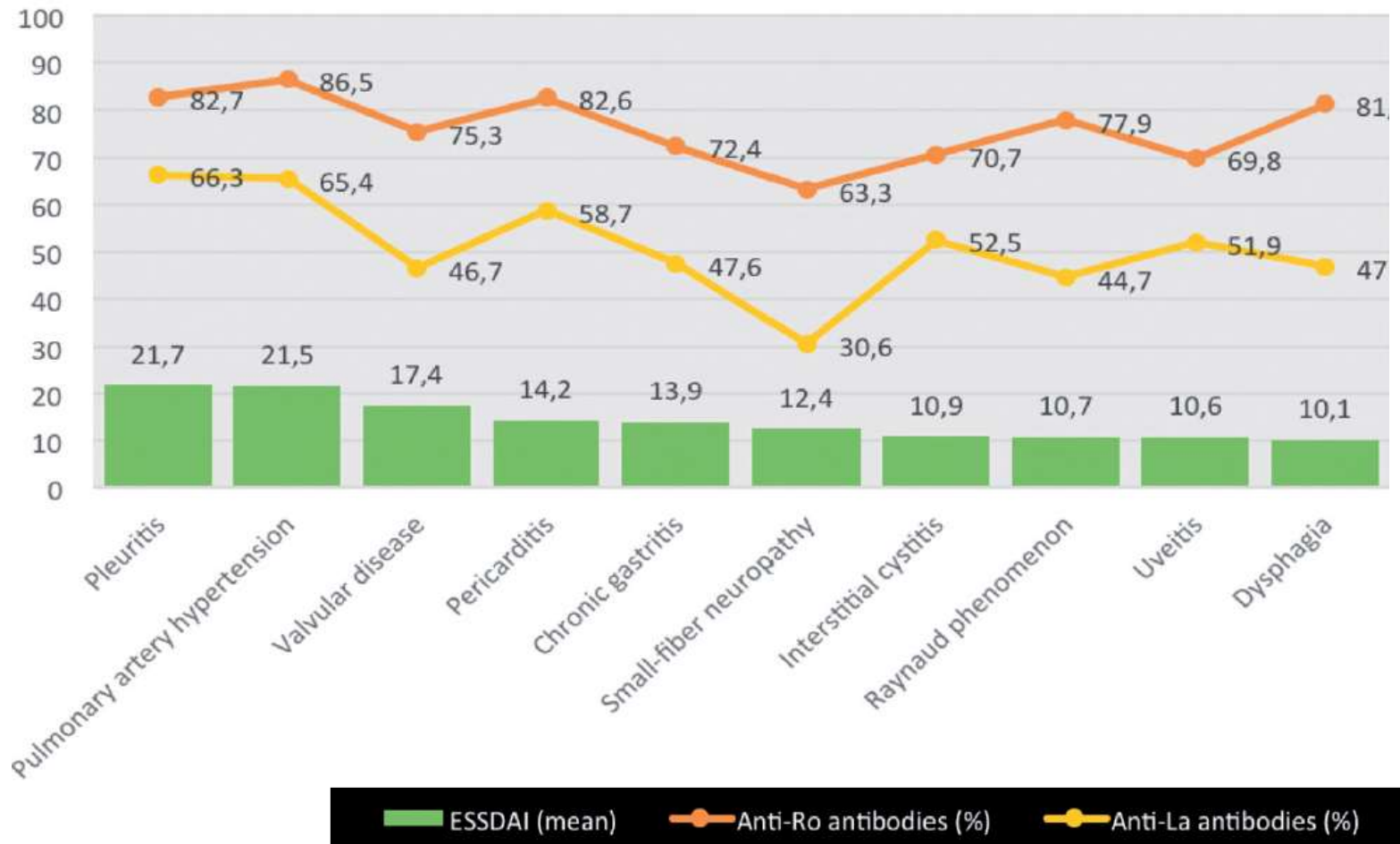
Los pacientes con manifestaciones sistémicas fuera del ESSDAI mostraron:

- Menor frecuencia de xerostomía y de biopsia positiva.
- Mayor frecuencia de FAN, Ro, La y crioglobulinas positivos, y descenso de complemento.
- Mostraron mayor puntaje del ESSDAI, clinESSDAI.

Clin Exp Rheumatol 2019; 37 (Supl. 118):S97-S106



Manifestaciones sistémicas fuera del ESSDAI





Compromiso cardiovascular

- Fenómeno de Raynaud.
- Infrecuentes:
 - Pericarditis.
 - Hipertensión pulmonar.



Enfermedades Inflamatorias Reumatológicas. 2016



Fenómeno de Raynaud

- 40/320 pacientes con SSp presentaron fenómeno de Raynaud.
- 18 (45%) pacientes precedió a los síntomas sicca.
- Sub-set con anticuerpos anti- centrómero positivos.

J Rheumatol. 2002 Apr;29(4):726-30

Expert Review of Clinical Immunology. 2016: 1- 20



Compromiso gastrointestinal

Pancreatitis:

- Infrecuente
- Compromiso exocrino
- Pancreatitis autoinmune/ crónica
- Descartar enfermedad por Ig G4

Otras:

- Difícil establecer su real causalidad

J Clin Gastroenterol. 2012; 46 (1): 25- 30

Reumatol Clin. 2011;7(2):130–134



Compromiso gastrointestinal

Enfermedades órgano específicas asociadas

- Cirrosis biliar primaria:
 - La presencia de AMA se asocia a FAL aumentada en 60% de los casos y hallazgos histológicos en el 82%
- Hepatitis autoinmune:
 - Menos frecuente
- Enfermedad celíaca
- Gastritis crónica atrófica

J Clin Gastroenterol. 2012; 46 (1): 25- 30

HOSPITAL B. RIVADAVIA



Herramientas diagnósticas

- Sialometría
- Test de Schirmer
- Ocular staining score (o Verde de Lisamina o Rosa de Bengala)
- Biopsia de glándulas salivales
- Ecografía de glándulas salivales



Sialometría

- Para recolectar la saliva completa, se recoge el FS mediante la técnica de salivación:



Con el paciente sentado y tras una deglución previa, el paciente va depositando en un recipiente graduado, la saliva que de forma espontánea le llega a la boca.

- Se considera normal si el FS es > 1.5 ml en 15 minutos.

Ecografía de glándulas salivales mayores

- Diagnóstico-score OMERACT
- Pronóstico
- Rol en ensayos clínicos-respuesta al tratamiento

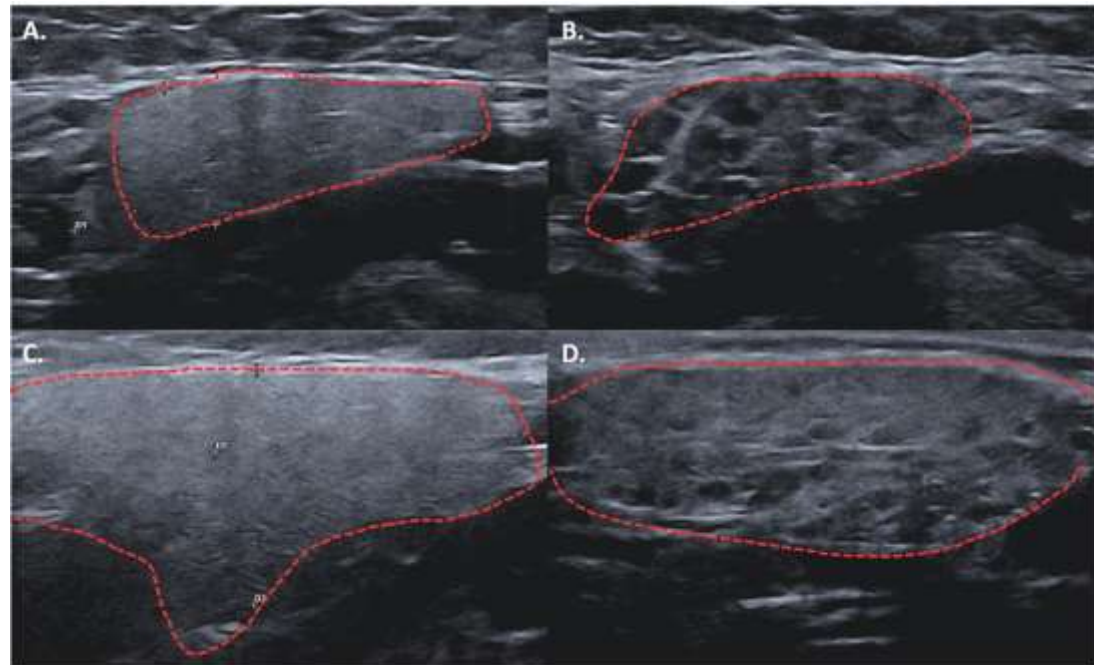


Fig. 1. Ultrasonographic image of: (A) normal submandibular gland; (B) submandibular gland suggestive of primary Sjögren's syndrome; (C) normal parotid gland and (D) parotid gland suggestive of primary Sjögren's syndrome.



Ecografía de glándulas salivales mayores

- Al reemplazar la BGSM por la US en los criterios clasificatorios ACR/EULAR 2016, el desempeño de los criterios disminuye:
 - Nimwegen y col.: El AUC **disminuyó de 0.97 a 0.90**, la S de **95.9 a 82.2** y la E aumentó de 92.2 a 94.1.
 - Geng y col.: S disminuyó de 85.6% a 85% y la E de 82,2% a 79,8%.
- Meta análisis de 65 heterogéneos estudios mostró una S de la US del 80% y una E del 90%: diferentes criterios clasificatorios, técnicas y scores US.
 - Análisis subgrupo criterios **ACR/EULAR 2016: S: 78%, E: 83%.**

Rheumatology, 2024, 00, 1–31

Clin Exp Rheumatol 2022; 40: 2443-2449

Ther Adv Musculoskel Dis 2020, Vol. 12: 1–21



Ecografía de glándulas salivales mayores

Necesidades insatisfechas

- Muchos de los estudios con US no incluyeron otras ETC en los grupos control, y podría tener menor desempeño para diferenciar el SS de la sarcoidosis o de otras ETC.

Perspectiva actual

- El desempeño de los criterios clasificatorios ACR/EULAR 2016 mejora al agregar la US.
- El peso de la US sería de 1.
- El punto de corte de los criterios no se modificaría.

Rheumatology, 2024, 00, 1–31

Clin Exp Rheumatol 2022; 40: 2443-2449

Arthritis Care Res. 2020 Apr;72(4):583-590



Histología

Score de Foco

N° total de focos X 4 = N° de focos/ 4 mm².
superficie de la muestra

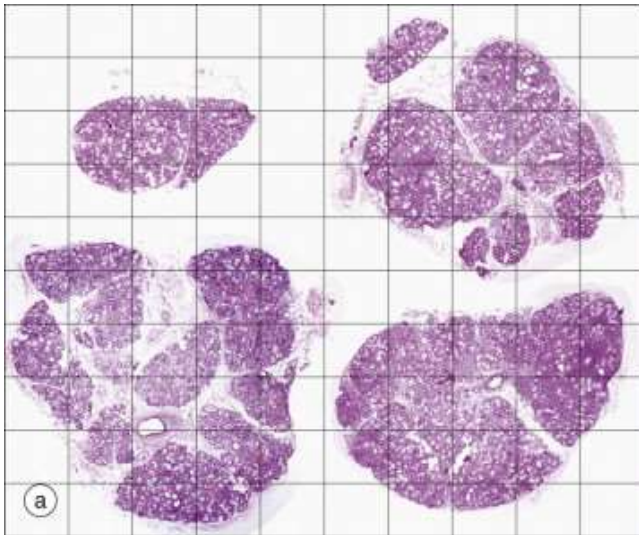
≥ 1 se considera positivo.

Ann Rheum Dis 2016;0:1–8

HOSPITAL B. RIVADAVIA

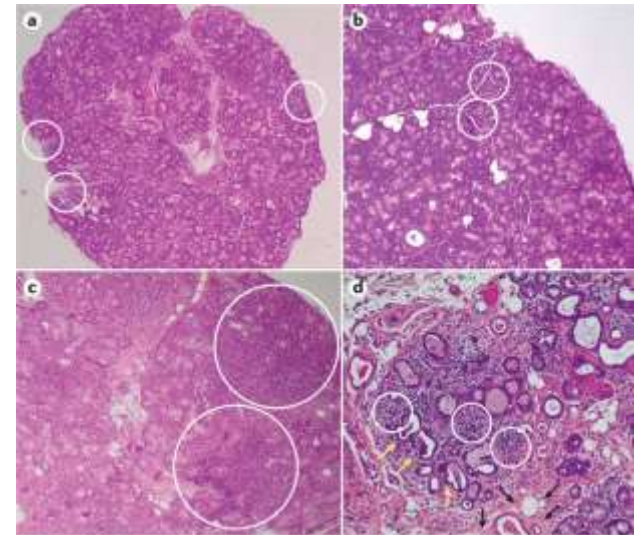


Histología



50 mm²

$$\frac{10 \text{ focos}}{50 \text{ mm}^2} \times 4 = 0.8$$



10 focos



Tratamiento manifestaciones glandulares Síndrome de Sjögren



Tratamiento

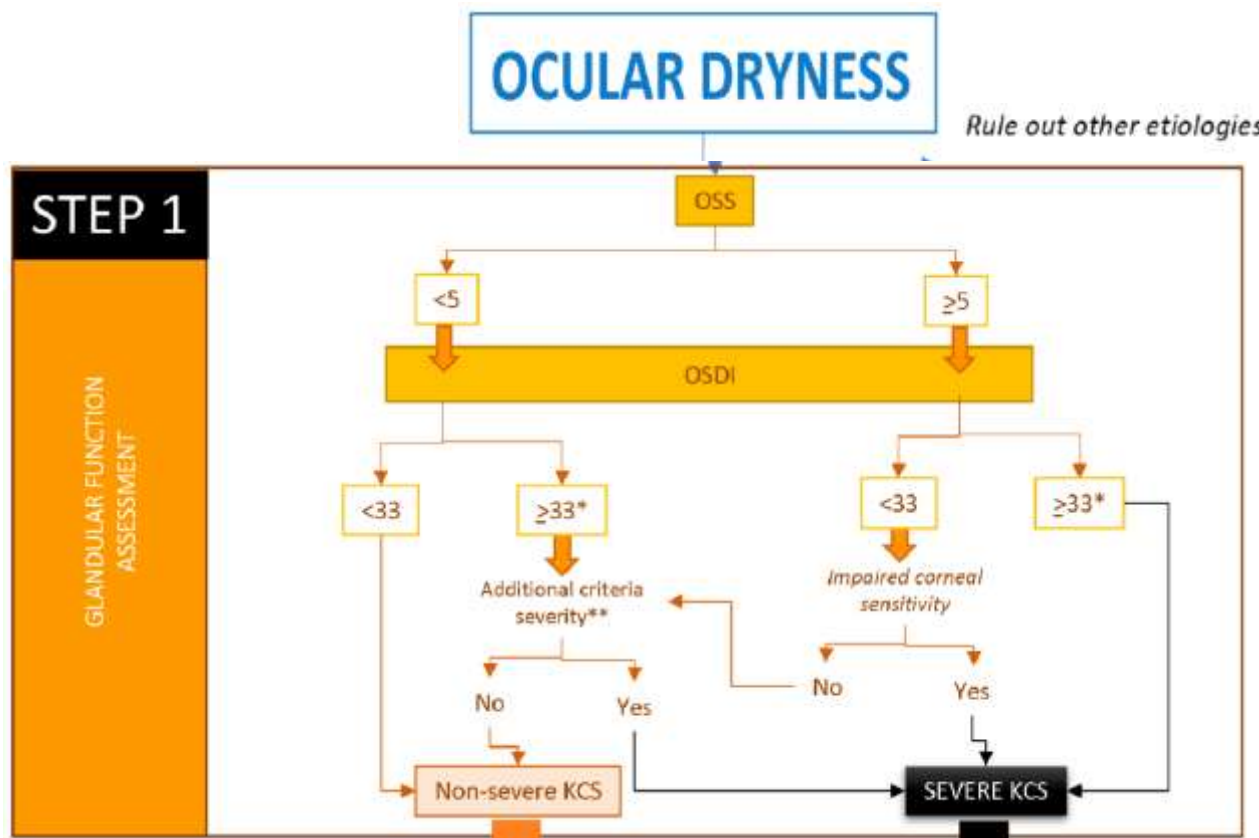
Xeroftalmia:

- Se recomienda el uso de gotas oftalmológicas con agentes viscosos para el manejo de los síntomas de ojo seco y prevención del daño corneal. NE: 3, GR: B, GA: 100%, *m* (DS): 9,9 (0,6)
- Se recomienda el uso tópico de ciclosporina A 0,05 % como una opción efectiva para el tratamiento de la queratoconjuntivitis sicca en pacientes con SSp que no responden a agentes viscosos. NE: 2, GR: B, GA: 91,5%, *m* (DS): 9,2 (1,4)

Xeroftalmía, xerostomía y otras xerosis:

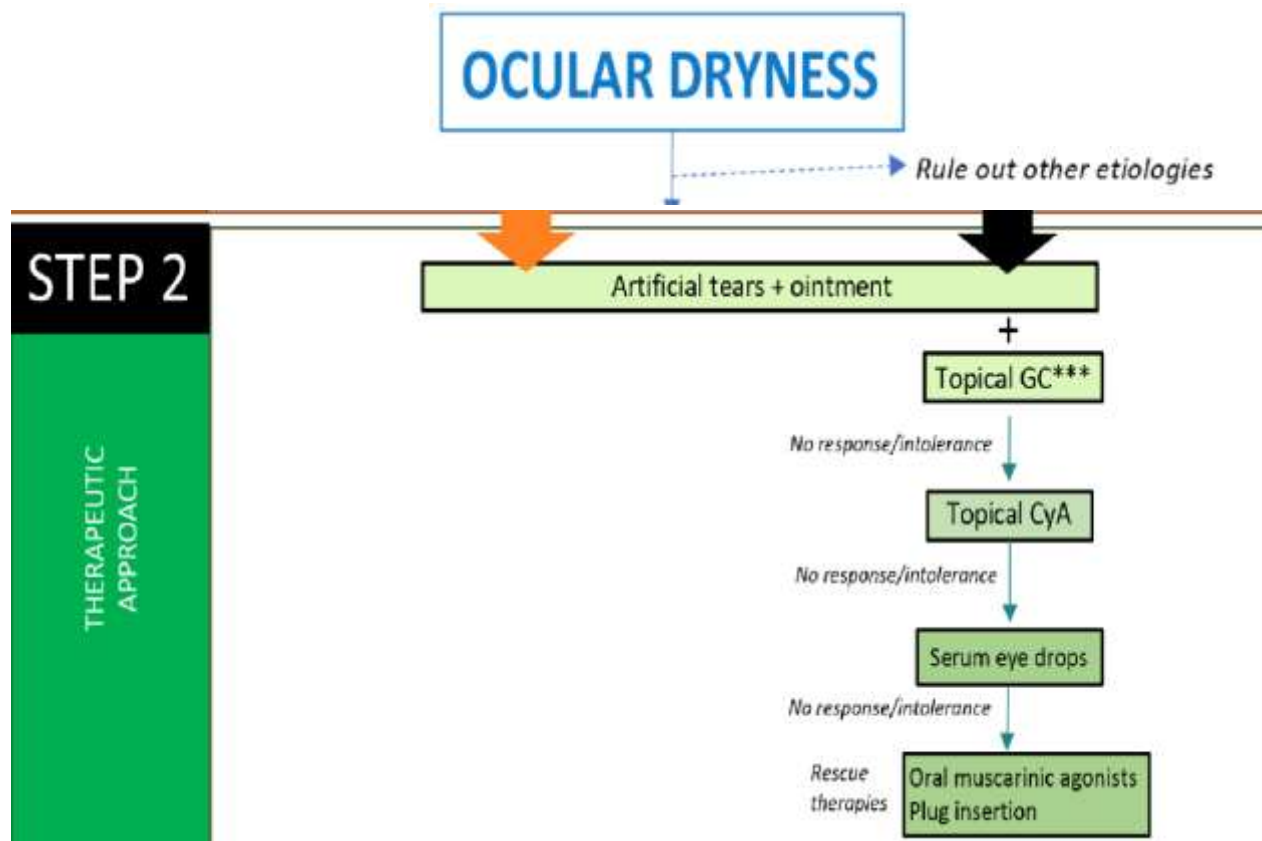
- Para el tratamiento de la xerosis, especialmente la xerostomía moderada a severa, se recomienda el tratamiento con secretagogos: pilocarpina y cevilemine. NE: 2, GR: B, GA: 85,7%, *m* (DS): 9,1 (1,9).

EULAR recommendations for the management of Sjogren's syndrome with topical and systemic therapies



Algorithm of glandular function assessment and therapeutic approach in patients with primary SjS presenting with ocular dryness. *Consider neuropathic pain if OSS≤1. **Additional criteria for severity: (1) impaired visual function (photophobia, visual acuity modification or low contrast sensitivity); (2) blepharospasm (secondary to ocular inflammation); (3) severe meibomian gland disease or eyelid inflammation. ***For short-term indications (2–4 weeks). CyA, ciclosporin A; GC, glucocorticoid; OSS, ocular staining score (Whitcher¹⁰⁷ JP, *et al.* Am J Ophthalmol. 2010;149:405–15). OSDI, ocular surface disease index (adapted from Baudouin C,¹⁰⁸ *et al.* Br J Ophthalmol 2014;98:1168–1176); SjS, Sjogren syndrome.

EULAR recommendations for the management of Sjogren's syndrome with topical and systemic therapies



Algorithm of glandular function assessment and therapeutic approach in patients with primary SjS presenting with ocular dryness. *Consider neuropathic pain if OSS≤1. **Additional criteria for severity: (1) impaired visual function (photophobia, visual acuity modification or low contrast sensitivity); (2) blepharospasm (secondary to ocular inflammation); (3) severe meibomian gland disease or eyelid inflammation. ***For short-term indications (2–4 weeks). CyA, ciclosporin A; GC, glucocorticoid; OSS, ocular staining score (Whitcher¹⁰⁷ JP, *et al.* Am J Ophthalmol. 2010;149:405–15). OSDI, ocular surface disease index (adapted from Baudouin C,¹⁰⁸ *et al.* Br J Ophthalmol 2014;98:1168–1176); SjS, Sjogren syndrome.



Recomendaciones: tratamiento

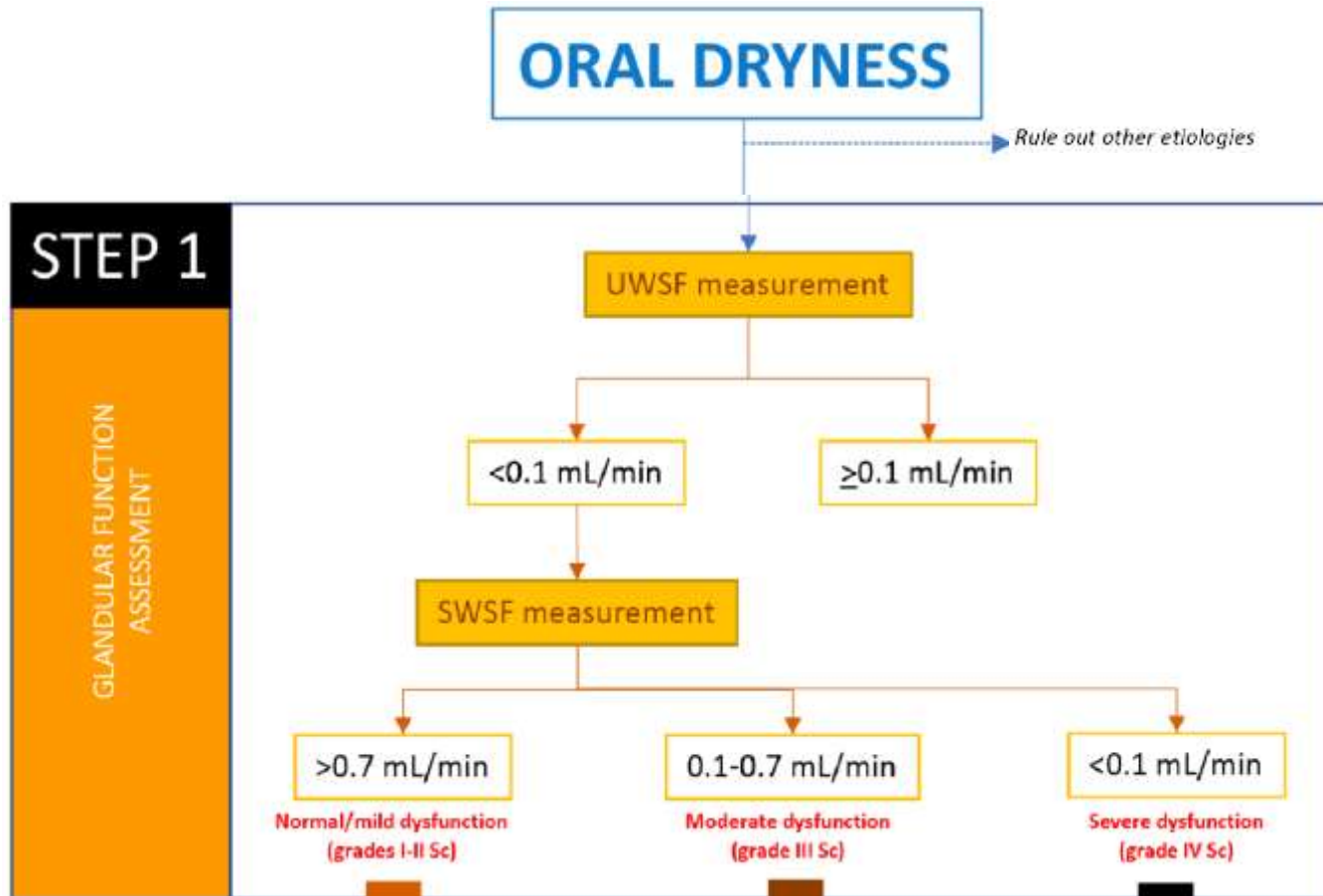
Xerostomía:

Se recomienda el uso de hidratantes bucales para mejorar los síntomas de xerostomía. NE: 3, GR:B, GA: 97,1%, *m* (DS): 9,6 (1).

Xeroftalmía, xerostomía y otras xerosis:

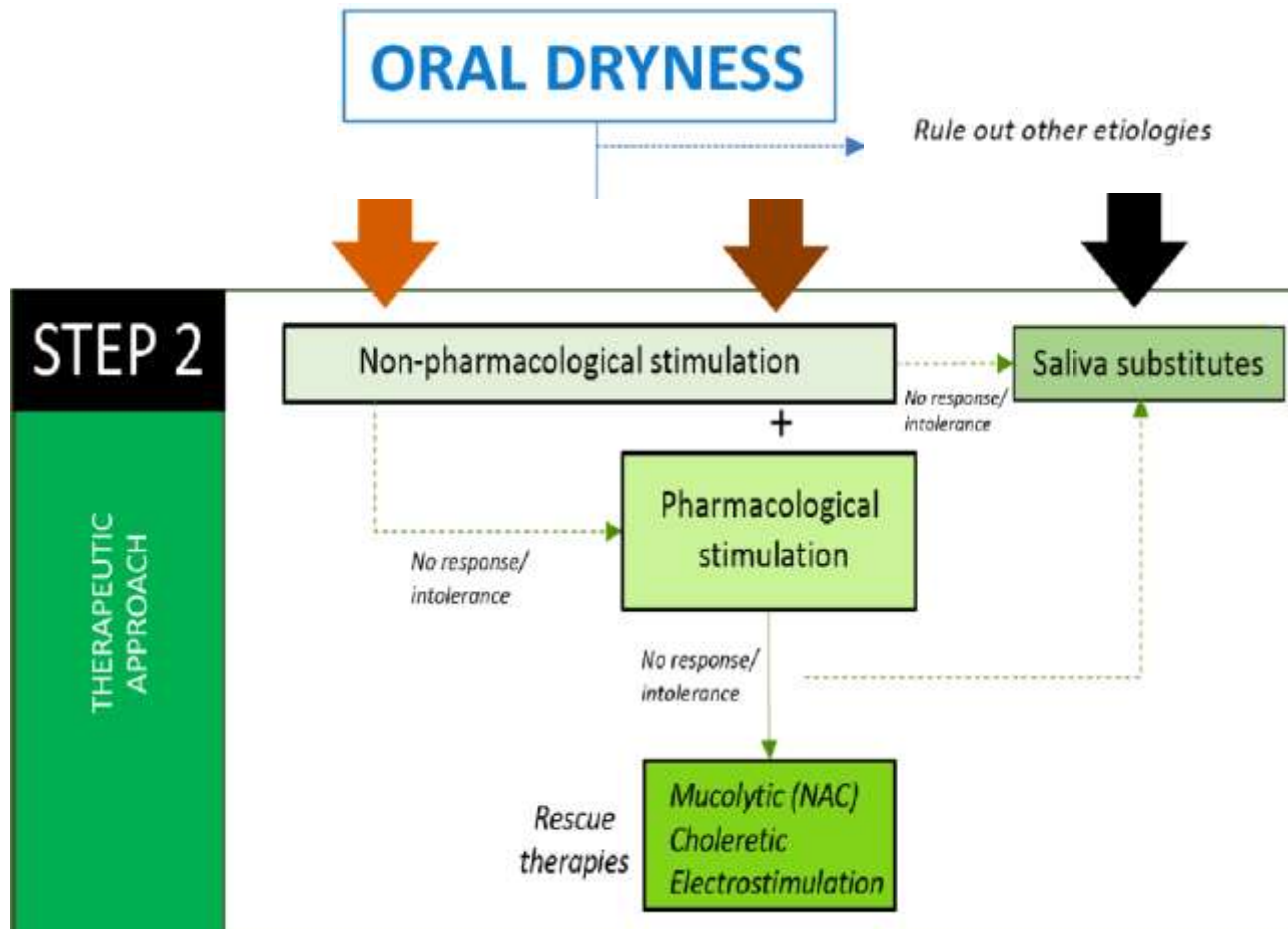
Para el tratamiento de la xerosis, especialmente la xerostomía moderada a severa, se recomienda el tratamiento con secretagogos: pilocarpina y cevilemine. NE: 2, GR: B, GA: 85,7%, *m* (DS): 9,1 (1,9).

EULAR recommendations for the management of Sjogren's syndrome with topical and systemic therapies



Algorithm of glandular function assessment and therapeutic approach in patients with primary SjS presenting with oral dryness. SjS, Sjogren syndrome; SWSF, stimulated whole salivary flows; UWSF, unstimulated whole salivary flows.

EULAR recommendations for the management of Sjogren's syndrome with topical and systemic therapies



Algorithm of glandular function assessment and therapeutic approach in patients with primary SjS presenting with oral dryness. SjS, Sjogren syndrome; SWSF, stimulated whole salivary flows; UWSF, unstimulated whole salivary flows.



Tratamiento manifestaciones sistémicas Síndrome de Sjögren



Recomendaciones: tratamiento

Si bien la evidencia en cuanto al tratamiento con fármacos inmunomoduladores para la artritis como manifestación extraglandular del SSp, es muy escasa; se recomienda el uso de drogas como metotrexato, hidroxicloroquina, sulfasalazina y leflunomida, para el tratamiento de la misma.	4/5	C/D	85,7	9,1 (1,3)
Para el tratamiento de la vasculitis cutánea se recomienda el uso de esteroides tópicos para alivio de síntomas; corticoides sistémicos en casos severos, o asociados a otras manifestaciones extraglandulares.	4	C	88,6	9,1 (1,9)
Ante vasculitis cutánea crónica o refractaria, se recomienda considerar el uso de azatioprina, metotrexato, mofetil micofenolato, colchicina, dapsona y ciclofosfamida.	4	C	91,4	9,3 (1,7)
Se recomienda el tratamiento con hidroxicloroquina para el eritema anular. Ante la persistencia del cuadro considerar la combinación de antimaláricos y/o añadir prednisona 0,5-1 mg/día. También se recomienda considerar el uso de tacrolimus tópico.	4	C	91,2	9,4 (1)
Para el eritema anular, se sugiere considerar como otras alternativas, el uso de corticoides tópicos, metotrexato, micofenolato o ciclosporina, a pesar de existir discrepancias respecto a su eficacia.	4	D	80	8,7 (2)



Recomendaciones: tratamiento

Para el eritema anular, se sugiere considerar como otras alternativas, el uso de corticoides tópicos, metotrexato, micofenolato o ciclosporina, a pesar de existir discrepancias respecto a su eficacia.	4	D	80	8,7 (2)
Se recomienda tratamiento inmunosupresor con prednisona 1 mg/kg/día en los pacientes que presenten nefritis intersticial severa y activa (confirmada por biopsia).	4	C	97,2	9,7 (0,8)
Se recomienda considerar el uso de azatioprina en dosis de 1 a 2 mg/kg/día como ahorrador de corticoides, en los pacientes que presenten nefritis intersticial severa y activa (confirmada por biopsia).	4	C	88,6	9,1 (1,8)
Existe escasa evidencia con resultados favorables sobre el tratamiento del compromiso neurológico con gammaglobulina, ciclofosfamida asociada a corticoides en pulsos o 1 mg/kg/día de meprednisona vía oral, plasmaféresis, interferón α o rituximab, por lo cual se recomienda considerar la posibilidad de estos tratamientos en los casos de compromiso neurológico severo.	4	C	100	9,8 (0,6)
Existe escasa evidencia con resultados favorables acerca del tratamiento del compromiso intersticial pulmonar con corticoides, azatioprina, ciclofosfamida, mofetil micofenolato o rituximab, por lo cual se recomienda considerar dichas opciones ante estos casos.	4	C	94,3	9,4 (1,1)
A pesar que existe escasa evidencia, se recomienda el tratamiento de la anemia hemolítica con dosis de 1 mg/kg/día o con pulsos endovenosos de corticoides. Se sugiere considerar el agregado de azatioprina.	4	C	94,3	9,5 (0,9)

GLANDULAR INVOLVEMENT



Acute

Rule out infection
(antibiotic trial)

Chronic

Rule out non-inflammatory
causes (neoplasia,
other diseases)

1st-line	Symptomatic*	5
2nd-line	Consider GC (0.3)	5
Rescue	RTX, BLM	4/2b

ARTICULAR INVOLVEMENT



0.4

Moderate/high ESSDAI

Arthritis

Synovitis ≤5
(or isolated
tenosynovitis)

1st-line	NSAIDs and HCQ	4
----------	----------------	---

No response

Synovitis >5
(or severe, multi-joint
tenosynovitis)

Rule out RA

1st-line	HCQ and GC (0.5)	4
2nd-line	Oral ID*	4
Rescue	RTX or ABA	2

Cutaneous vasculitis

CUTANEOUS INVOLVEMENT



Moderate ESSDAI
(limited purpura)

High ESSDAI
(diffuse purpura, ischemic/ulcers)

1st-line	GC (0.3)	4
----------	----------	---

No response

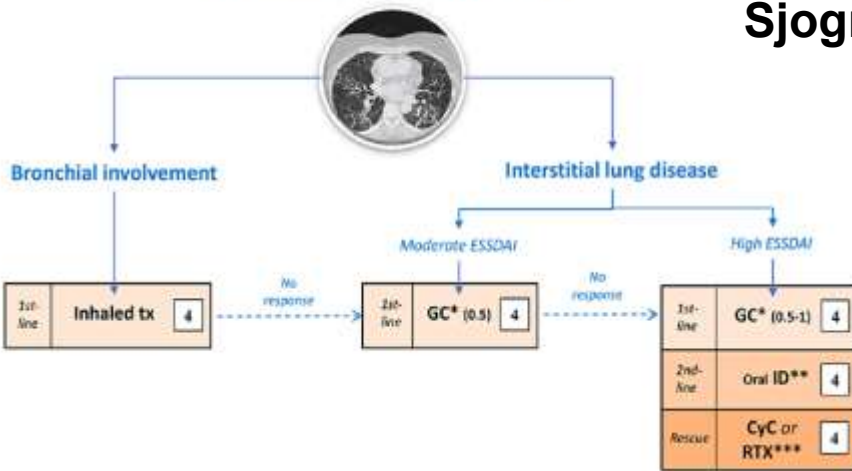
1st-line	GC (0.5-1)	4
2nd-line	Oral ID or RTX*	1b
Rescue	CyC +/- Pex**	4

Rule out non-crya
vasculitis

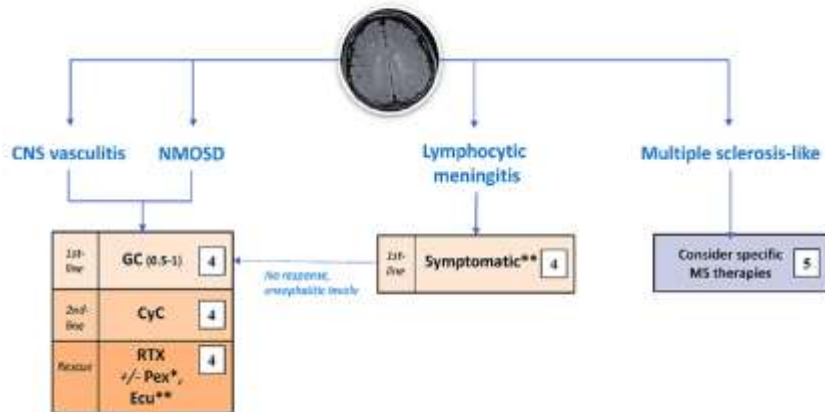
EULAR
recommendations for
the management of
Sjogren's syndrome
with topical and
systemic therapies

EULAR recommendations for the management of Sjogren's syndrome with topical and systemic therapies

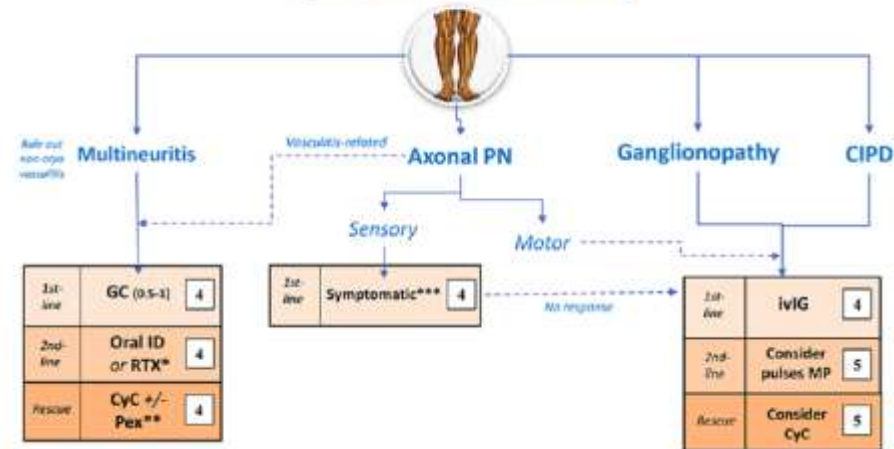
PULMONARY INVOLVEMENT



CNS INVOLVEMENT



PERIPHERAL NEUROPATHY



***Cryo vasculitis

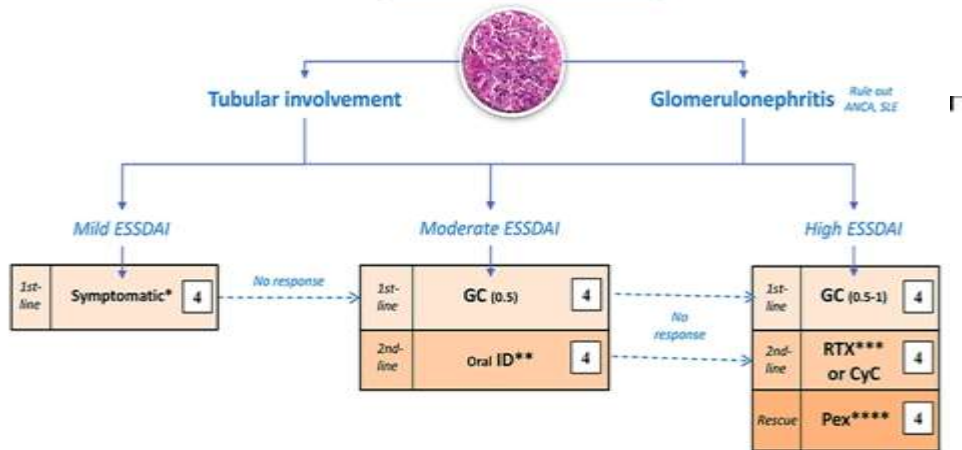
****Life-threatening cryo vasculitis

*Symptomatic: correction of the metabolic acidosis/K levels

**no head-to-head comparisons (consider Aza, CyA, MMF)

EULAR recommendations for the management of Sjogren's syndrome with topical and systemic therapies

RENAL INVOLVEMENT



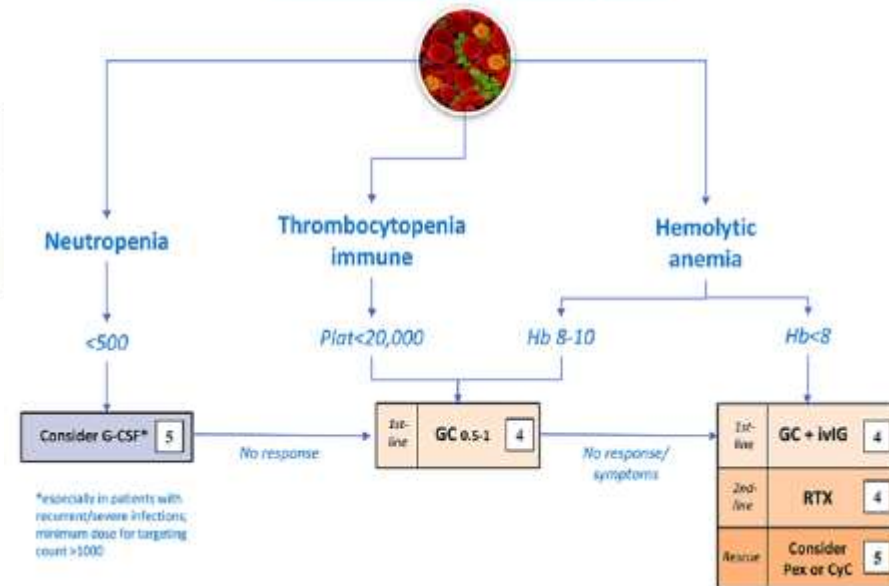
*Symptomatic: correction of the metabolic acidosis/K levels

**no head-to-head comparisons (consider Asa, CyA, MMF)

***Cryo vasculitis

****Life-threatening cryo vasculitis

HEMATOLOGICAL INVOLVEMENT



*Life-threatening cryo vasculitis

**Consider eculizumab in AQP-4+ NMOSD patients

**symptomatic therapy, rule out trigger by drugs



Muchas gracias!

Un paciente con polineuropatía en el que se han descartado otras causas, cumpliría criterios clasificatorios 2016 para Síndrome de Sjögren en cuál de estos casos (MARQUE LA OPCION CORRECTA):

1-Ocular staining score mayor o igual a 5 y sialometría positiva

2-anti Ro positivo y score de foco mayor o igual a 1 en la biopsia de glándula salival menor

3-ecografía de glándulas salivales mayores positiva y anti Ro positivo

4-Shirmer menor o igual a 5 y sialometría positiva

Respecto a la neuropatía periférica de fibras finas, se caracteriza por (marque la opción INCORRECTA):

1-Hipo/atermoalgesia.

2-Electromiograma anormal.

3-Biopsia de piel con disminución de fibras nerviosas.

4- Pruebas sensoriales cuantitativas (QST) positivas.