



Universidad del Sureste
Campus Tuxtla Gutiérrez
“LES y Síndrome de Sjögren”
Fisiopatología III
Dr. Eduardo Zebadúa Guillen
Br. Merida Ortiz Viridiana
Estudiante de Medicina
4to Semestre

01 de Marzo de 2021, Tuxtla Gutiérrez Chiapas

SÍNDROME DE SJÖGREN

El Síndrome de Sjögren (SS) es una enfermedad autoinmune sistémica crónica, caracterizada por una infiltración linfocítica progresiva de las glándulas exocrinas del organismo, que ocasiona una disminución de sus secreciones debido a una atrofia y sustitución del tejido glandular por adipocitos. Las principales características patogénicas del SS son la infiltración glandular exocrina por linfocitos T y la hiperestimulación de los linfocitos B.

FACTORES DE RIESGO

Prevalencia del SS primario oscila entre el 0.1% y 0.5% en población general, mientras que en el grupo etáreo > de 70 años alcanzaría el 1.5 – 4.4%

El SS afecta de forma predominante a mujeres (>90%), documentándose una mayor prevalencia en dos momentos, después de la menarca, durante la segunda y tercera década de la vida y, posterior a la menopausia, siendo la edad media del diagnóstico de 53 años, aunque puede aparecer en niños o en el paciente anciano.

El porcentaje de afectación en hombres es inferior al 10%, documentándose una relación mujer:hombre de 9:1

ETIOPATOGENIA

La etiopatogenia de la enfermedad es multifactorial, se involucran factores ambientales, inmunológicos, serológicos, histopatológicos y predisposición genética.

Consiste en una infiltración linfocítica de las glándulas exocrinas del organismo. Estos infiltrados provocan la destrucción progresiva de las glándulas exocrinas, con la consiguiente disminución de las secreciones glandulares y la aparición de síntomas relacionados con la sequedad de las mucosas afectada, se caracteriza fundamentalmente por el desarrollo de xeroftalmía y xerostomía.

Los principales locus genéticos predisponentes aquellos relacionados con el interferón a (IRF5, STAT4), junto con otros genes como TNFSF4, HLA-DR/DQ, FAM167A-BLK y EBF1.

Las principales características patogénicas de este síndrome son la infiltración glandular exocrina por linfocitos CD4+ y la hiperestimulación de los linfocitos B.

- a) Alteración del reconocimiento inmunitario (factores intrínsecos [autoantígenos] o extrínsecos [infecciones virales])
- b) Alteración de la respuesta inmunitaria adquirida
- c) Alteración de la regulación de la respuesta inmunitaria (alteración en la actividad de citocinas)
- d) Factores genéticos (haplotipos DRw52, DR2, DR3, B8 en pacientes que presentan anticuerpos antiRo/La) y e) disfunción de linfocitos B.

CLÍNICA

El cuadro clínico está dominado por la afectación glandular.

- ◆ La xerostomía o sequedad bucal está causada por la hipofunción de las glándulas salivares, produciendo dificultad para masticar alimentos secos, sensación urente, aumento de las caries dentales e incluso dificultad para hablar de forma prolongada. Es la manifestación más frecuente.
- ◆ El aumento de tamaño de las glándulas salivares se produce hasta en el 60% de los casos de Sjögren primario.
- ◆ La xeroftalmía o sequedad ocular produce la queratoconjuntivitis seca (QCS). Se manifiesta por la sensación de arenilla en los ojos, enrojecimiento y quemazón.
- ◆ La manifestación renal característica es la nefritis intersticial
- ◆ A nivel neurológico, lo más habitual es la afectación del sistema nervioso periférico. El fenómeno de Raynaud aparece en el 30% de los pacientes
- ◆ Otros: aparición de infecciones del árbol traqueobronquial, la atrofia de la mucosa esofágica, la gastritis atrófica y la pancreatitis subclínica o la dispareunia.

Alteraciones de laboratorio

Es habitual la elevación de la VSG y la presencia de anemia de trastornos crónicos. La mayoría de los pacientes tienen ANA, pero no antiADN. El factor reumatoide aparece en el 80% de ellos..

Los anticuerpos más característicos de la enfermedad son los anti-Ro (SS-A) (52 y 60 kDa) y anti-La (SS- B) (48 kDa), que aparecen en el 60% y 50% de los casos respectivamente.

DIAGNÓSTICO

- ◆ El estudio de la afectación ocular se realiza mediante la medida de la capacidad de humidificación lagrimal (prueba de Schirmer que consiste en la colocación de un papel secante milimetrado en el fondo del saco conjuntival de ambos ojos, y que se considera anormal cuando a los 5 min la humidificación es inferior a 5 mm en ambos ojos).
- ◆ La biopsia de glándulas salivales menores objetiva la existencia del dato histológico característico de la enfermedad, la infiltración linfocitaria focal. Su realización está especialmente indicada ante una alta sospecha clínica, pero con resultados inmunológicos negativos, y en pacientes con síndrome seco en los que se sospeche una enfermedad infiltrativa diferente al SS.

Diagnóstico diferencial: debe realizarse con otras entidades que infiltran las glándulas salivales, como sarcoidosis, amiloidosis, enfermedad por IgG4, procesos linfoproliferativos o metabólicos e infecciones víricas crónicas (VHC, HIV-1, HTLV-1).

TRATAMIENTO

- ◆ Se debe intentar controlar la sequedad bucal con el uso de abundantes líquidos acompañando a las comidas, y la utilización de bromhexina oral.
- ◆ La xeroftalmía se trata con lágrimas artificiales.
- ◆ En casos de afección corneal grave puede utilizarse ciclosporina A tópica en forma de colirio.
- ◆ Para la sintomatología general y la articular se utilizan paracetamol, antiinflamatorios e hidroxicloroquina.
- ◆ Los glucocorticoides e inmunodepresores sólo están indicados en pacientes con afección sistémica grave.
- ◆ Terapias depletivas de células B (rituximab) en pacientes con afección sistémica grave o linfoma.

COMPLICACIONES

El SS generalmente se caracteriza por una evolución estable de los síntomas y signos. Las excepciones a este curso benigno son el desarrollo de manifestaciones extraglandulares y la alta incidencia de linfomas.

Complicaciones potenciales de alarma:

- a) El dolor ocular debido a una úlcera corneal
- b) Vasculitis
- c) Desarrollo de linfoma no Hodgkin, las cuales incrementan la morbi-mortalidad del paciente.

LES

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad crónica inflamatoria multisistémica, y, aunque su etiología es desconocida, es la enfermedad autoinmunitaria por excelencia en la que existe una producción exagerada de autoanticuerpos que pueden dañar prácticamente cualquier órgano o sistema.

EPIDEMIOLOGÍA

- ◆ Etnia afroamericana, hispanos y asiáticos.
- ◆ Mujeres en edad fértil (90%), aunque pueden aparecer casos en varones, ancianos y niños.
- ◆ El predominio femenino de la enfermedad (9/1)

ETIOPATOGENIA

- ◆ Factores genéticos: asociación con HLA-DR2, DR3 y B8, con déficit congénitos del complemento, como C1q sobre todo, y también C2 o C4, mayor incidencia entre familiares de primer grado, concordancia entre gemelos monocigóticos.
- ◆ Factores externos: radiación ultravioleta , ciertos medicamentos (LES inducido) y posibles agentes infecciosos.
- ◆ Factores hormonales: varones con síndrome de Klinefelter y puerperio o tras la administración de estrógenos exógenos.
- ◆ Factores inmunológicos: disminución de la supresión por parte de los linfocitos supresores, de tal forma que los linfocitos B generarían una cantidad desmesurada de autoanticuerpos. Pueden formar inmunocomplejos circulantes o in situ que, al depositarse, generarían una respuesta inflamatoria responsable de las alteraciones patológicas y clínicas de la enfermedad.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Manifestaciones generales inespecíficas, como febrícula, malestar, astenia, anorexia y pérdida de peso.

- ◆ Manifestaciones musculoesqueléticas: Lo más frecuente son artralgias y mialgias inespecíficas, pero la mayoría de los pacientes (60%) presentan una artritis migratoria e intermitente, no deformante, que puede ser poliarticular y simétrica. Suele localizarse en articulaciones interfalángicas proximales (IFP) y metacarpofalángicas (MCF), carpos y rodillas.
- ◆ Las alteraciones hematológicas (85%) suelen ser asintomáticas: La anemia (70%) es la manifestación hematológica más habitual. La leucopenia (60%) suele ser leve, no predispone a la infección y no precisa tratamiento. La trombopenia (15-25%) La asociación de anemia hemolítica autoinmunitaria y trombocitopenia se denomina síndrome de Evans.
- ◆ Manifestaciones cutáneas: se producen en el 80% de los pacientes
- ◆ Manifestaciones inespecíficas: las más comunes son la fotosensibilidad (70%), telangiectasias, livedo reticularis, aftas orales o nasofaríngeas (40%), nódulos subcutáneos, urticaria, alopecia, vasculitis cutánea.
- ◆ Manifestaciones específicas:
 - Lesiones agudas (en el 50% de los pacientes con LES). La más característica es el eritema en “alas de mariposa” (rash malar o eritema en vespertilio). Se trata de un exantema eritematoso que se localiza sobre las mejillas y dorso de la nariz, respetando el surco nasogeniano y las áreas periorbitarias.
 - Lesiones subagudas (en el 10% de los pacientes con LES). Se trata de lesiones eritematosas anulares confluentes (LECS anular policíclico), en las que en ocasiones predomina la descamación (LECS psoriasiforme). Aparecen en áreas fotoexpuestas como cuello, escote o dorso de los brazos.
 - Lesiones crónicas o lupus discoide (20%). Es la forma más frecuente de lupus cutáneo. Las lesiones se localizan por encima del cuello (cara, cuero cabelludo y pabellones auriculares), así como en el dorso de las manos. Son circulares, infiltradas con un borde eritematoso elevado, que presentan descamación, taponamiento folicular y telangiectasias, dejan una cicatriz central deprimida, hipopigmentación y afectan a los anejos.

| LESIONES ESPECÍFICAS | LESIONES INESPECÍFICAS |
|----------------------|---|
| Agudas | <ul style="list-style-type: none"> · Fotosensibilidad · Telangiectasias · <i>Livedo reticularis</i> · Úlceras orales crónicas · Nódulos subcutáneos · Urticaria · Alopecia · Vasculitis cutánea |
| Subagudas | |
| Crónicas | |

- ◆ Las manifestaciones neurológicas: (50-60% de los casos). Las manifestaciones que se consideran criterios diagnósticos de neurolupus son las convulsiones y la psicosis. Esta última se puede encontrar formando parte del síndrome mental orgánico, que es la manifestación mayor más habitual (35%).
- ◆ Las manifestaciones cardiopulmonares se presentan en un 60% de enfermos: - La pleuritis (50%), con frecuencia bilateral y que puede producir o no derrame pleural (30%)
- ◆ Dentro de la afectación cardíaca, la pericarditis (30%) es la más común.
- ◆ La afectación renal tiene lugar, habitualmente, en forma de glomerulonefritis y aparece en el 50% de los pacientes.

| | |
|----------|------------------------------------|
| TIPO I | Nefropatía lúpica mesangial mínima |
| TIPO II | Nefropatía lúpica mesangial |
| TIPO III | Nefropatía lúpica focal |
| TIPO IV | Nefropatía lúpica difusa |
| TIPO V | Nefropatía lúpica membranosa |
| TIPO VI | Nefropatía lúpica esclerosante |

Tabla 18. Clasificación de la nefropatía lúpica

Autoanticuerpos en el LES: anticuerpos antinucleares (98%) y anti-ADN. Otros anticuerpos con menor especificidad son los antieritrocitarios (60%), antiplaquetarios (> 10%), antilinfocitarios (70%) y antineuronales (60%).

Alteraciones de laboratorio:

- ◆ Elevación de la VSG, la exacerbación de la anemia de trastornos crónicos, los títulos elevados de anti-ADN ds y el consumo de complemento (niveles bajos de C3, C4 y CH50).
- ◆ El factor reumatoide aparece en el 25% de los casos, y las crioglobulinas en el 20%.
- ◆ Es frecuente la hipergammaglobulinemia. El LES y la artritis reumatoide se asocian frecuentemente al déficit de IgA.

DIAGNÓSTICO

Este se establece cuando se encuentran cuatro de los 11 criterios utilizados.

- Eritema malar
- Lupus discoide
- Fotosensibilidad
- Úlceras orales o nasofaríngeas
- Artritis
- Serositis (pleuritis o pericarditis)
- Enfermedad renal (proteinuria o cilindros celulares)
- Enfermedad neurológica (psicosis o convulsiones)
- Alteración hematológica:
 - Leucopenia < 4.000/mm³
 - Linfopenia < 1.500/mm³
 - Trombopenia < 100.000 plaquetas/mm³
 - Anemia hemolítica
- Trastorno inmunológico: anticuerpos anti-ADN ds, anti-Sm, antifosfolípido o cualquier combinación de ellos
- Anticuerpos antinucleares

Lupus inducido por fármacos. Los fármacos más claramente relacionados con el desarrollo de esta enfermedad son la hidralacina y la procainamida.

- ◆ El LES inducido se asocia con HLA-DR4, no tiene predominio femenino y es más frecuente en los acetiladores lentos.
- ◆ La principal diferencia con el lupus espontáneo es la negatividad de los anticuerpos anti-ADN ds y la ausencia de afectación renal o de SNC.
- ◆ El tratamiento consiste en la retirada del fármaco y corticoides en caso de persistir los síntomas.

Lupus y embarazo. La fertilidad es normal en las pacientes con LES. Sin embargo, los abortos espontáneos, prematuridad y muertes fetales alcanzan el 30-40%,

especialmente, en las portadoras de anticuerpos antifosfolípido, o las pacientes con nefritis activa durante la gestación.

Lupus neonatal. Se produce en un pequeño porcentaje (menos del 5%) de los recién nacidos de madres portadoras de anticuerpos anti-Ro y/o anti-La, ya se trate de síndrome de Sjögren o LES, y hasta el 25% se produce en recién nacidos de madres sanas con anticuerpos anti-Ro circulantes.

PRONÓSTICO

- ◆ El principal factor que condiciona la supervivencia del paciente es la afectación renal, de forma que son factores de mal pronóstico el deterioro de la función renal que provoque una creatinina > 1,4 mg/dl, la presencia de hipertensión o el síndrome nefrótico.
- ◆ La principal causa de muerte son las infecciones, la nefropatía y la afectación del sistema nervioso central.
- ◆ La supervivencia global de los pacientes con LES alcanza aproximadamente los siguientes valores: dos años el 95%; cinco años el 85%; diez años el 75%.

TRATAMIENTO

El tratamiento debe ser individualizado.

| MANIFESTACIONES | TRATAMIENTO |
|--|---|
| Leves (artritis, fiebre, serositis) | AINE ± corticoides en dosis bajas ± hidroxicloroquina |
| Cutáneas | · Evitar la exposición solar · Corticoides tópicos ± hidroxicloroquina |
| Graves (afectación neurológica, renal...) | Corticoides en dosis altas ± inmunosupresores |