

## artículo original

## Expresión clínica del Síndrome de Sjögren primario en pacientes adultos diagnosticados a edad menor o igual a 35 años versus mayores de 35 años

Sasaki Patricia,<sup>1</sup> Caceres Agustina,<sup>1</sup> Catalan Pellet Antonio,<sup>1</sup> Asnal Cecilia A.,<sup>2</sup> Amitrano Cristina,<sup>2</sup> Nitsche Alejandro,<sup>2</sup> Riscanevo Nadia,<sup>3</sup> Flores Janet,<sup>3</sup> Caeiro Francisco,<sup>3</sup> Segura Escobar Carolina,<sup>4</sup> Demarchi Julia,<sup>4</sup> Duartes Noe Damian,<sup>4</sup> Lida Santiago,<sup>5</sup> Raiti Laura,<sup>6</sup> Cruzat Vanesa,<sup>6</sup> Gobbi Carla,<sup>7</sup> Alba Paula,<sup>7</sup> Papisidero Silvia,<sup>8</sup> Velez Sofia,<sup>9</sup> Juarez Vicente,<sup>10</sup> Salvatierra Gabriela,<sup>11</sup> Secco Anastasia,<sup>1</sup>

Reumatología: <sup>1</sup>Hospital Rivadavia, <sup>2</sup>Hospital Alemán, <sup>3</sup>Hospital Privado Córdoba, <sup>4</sup>Hospital Británico, <sup>5</sup>Organización Médica de Investigación, <sup>6</sup>Clínica Bessone, <sup>7</sup>Hospital Córdoba, <sup>8</sup>Hospital Tornú, <sup>10</sup>Hospital Milagros de Salta, <sup>11</sup>IPRI

## Palabras clave:

Síndrome de Sjögren primario, edad, manifestaciones clínicas

## Key words:

Primary Sjögren's syndrome, age, clinical manifestations

## Mail de contacto:

anastasiasecco@gmail.com

## RESUMEN

**Objetivo:** describir y comparar las manifestaciones clínicas en pacientes adultos diagnosticados con Síndrome de Sjögren primario (SSp) a edad menor o igual a 35 años versus mayores a 35 años.

**Materiales y métodos:** Se incluyeron pacientes mayores de 18 años de edad, con diagnóstico de SSp de acuerdo a los criterios de clasificación ACR - EULAR 2002 / 2016, registrados en la base de datos GESSAR (Grupo de Estudio Síndrome de Sjögren Sociedad Argentina de Reumatología).

**Resultados:** Se incluyeron 665 pacientes. Cien (15,04%) con edad al diagnóstico  $\leq$  35 años, 92% mujeres. El promedio de edad del grupo  $>$  35 años, fue de 54 + 11 años, 96% mujeres. Se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre  $<$  35 años vs  $>$  35 años, en xerofthalmia (90,72% vs 95,64%, p: 0,04) y xerodermia (42,35% vs 57,36%, p: 0,03) y en los siguientes dominios del ESSDAI (EULAR Activity Index for primary Sjögren's syndrome) sistema nervioso periférico (4,05 vs 11,32, p: 0,03), respiratorio (6% vs 15,40%, p: 0,01) y renal (6% vs 1,59%, p: 0,02).

**Conclusión:** Nuestro estudio sugiere un menor compromiso glandular en pacientes con SSp diagnosticados a menor edad, sin un patrón diferencial característico en cuanto al compromiso sistémico.

## ABSTRACT

**Objective:** To describe and compare the clinical manifestations, in adult patients diagnosed with primary Sjögren's Syndrome at age less than or equal to 35 years versus those over 35 years of age.

**Materials and Methods:** We analyzed the data of patients older than 18 years, with diagnosis of primary Sjögren's syndrome (American-European criteria 2002), included in the GESSAR database (Sjögren Syndrome Study Group of the Argentine Society of Rheumatology).

**Results:** 665 patients were included. One hundred of them with an age at diagnosis less than or equal to 35 years and with a mean age at diagnosis of 29 + 4 years, 92% of them women. The average age at diagnosis of the group over 35 years was 54 + 11 years, 96% women. Statistically significant differences were found between less than or equal to 35 years vs over 35 years, in xerophthalmia (90.72% vs 95.64%, p: 0.04) and xeroderma (42.35% vs 57.36%, p: 0.03), and in the following domains of ESSDAI (EULAR Activity Index for primary Sjögren's syndrome): peripheral nervous system (4.05 vs 11.32, p: 0.03), respiratory (6% vs 15.40%, p: 0.01) and renal (6% vs. 1.59%, p: 0.02).

**Conclusion:** Our study suggests less glandular involvement in patients with pSS diagnosed at a younger age, without a characteristic differential pattern regarding systemic involvement.

## Introducción

El síndrome de Sjögren primario (SSp) es un trastorno sistémico caracterizado principalmente por la infiltración linfocítica de las glándulas exócrinas, resultando en el deterioro funcional de las glándulas salivales y lagrimales. Sin embargo, el proceso inflamatorio se extiende más allá de las glándulas exócrinas, pudiendo afectar a cualquier órgano. Por lo tanto, pueden producirse manifestaciones sistémicas, tales como sinovitis, vasculitis, afectación cutánea, pulmonar, renal y neurológica.<sup>1,6,7,13</sup>

Mientras los síntomas sicca afectan principalmente la calidad de vida y causan complicaciones locales en la mucosa involucrada, el compromiso sistémico marca el pronóstico de la enfermedad. Para la evaluación del compromiso sistémico, la Liga Europea contra el Reumatismo (su sigla del inglés EULAR) desarrolló un índice de actividad de la enfermedad denominado ESSDAI (su sigla del inglés EULAR Activity Index for primary Sjögren's syndrome), que incluye información específica de cada dominio.<sup>4,5,9</sup>

La edad al diagnóstico de SSp jugaría un papel significativo en la expresión clínica e inmunológica de la enfermedad. Considerando que hasta la fecha, no existen datos reportados en la literatura acerca de las diferencias según grupo etario de la enfermedad en los pacientes con SSp en la Argentina, y que la información existente a la fecha proviene de países con características epidemiológicas no extrapolables a nuestra población, se considera que el poseer datos locales es fundamental para colaborar con el mejor manejo clínico de nuestros pacientes. Por ello, el objetivo primario de este estudio fue describir y comparar las manifestaciones sistémicas, valoradas a través de los dominios del ESSDAI y las manifestaciones glandulares, en pacientes adultos diagnosticados con SSp a edad menor o igual a 35 años versus mayores de 35 años, incluidos en la base de datos multicéntrica del Grupo de Estudio Síndrome de Sjögren de la Sociedad Argentina de Reumatología (GESSAR).

## Materiales y Métodos

### Población y Muestra:

Se incluyeron pacientes mayores de 18 años de edad, con diagnóstico de SSp de acuerdo a los criterios de clasificación ACR - EULAR 2002 / 2016, registrados en la base de datos GESSAR. Se excluyeron pacientes con otra enfermedad reumatológica autoinmune, antecedentes de radioterapia de cabeza y cuello, hepatitis C, síndrome de inmunodeficiencia humana (SIDA), sarcoidosis, amiloidosis, lepra, tuberculosis (TBC) activa, fibrosis quística, fibromialgia, hipotiroidismo y diabetes mellitus mal controlados.

### Diseño del estudio:

Estudio observacional, analítico, de corte transversal.

### Recolección de datos:

Se analizaron los datos de los pacientes mayores de 18 años, con diagnóstico de SSp, incluidos en la base de datos multicéntrica GESSAR, la cual tiene como objetivo primario estimar la frecuencia de las manifestaciones glandulares y extra glandulares del SSp en población Argentina y, además, estimar el porcentaje

de pacientes con SSp tipo I y tipo II. Dicha base fue elaborada con el asesoramiento de profesionales del ámbito nacional e internacional, con amplia experiencia en la patología. El registro y almacenamiento de los datos se lleva a cabo en formato electrónico mediante una aplicación informática. Esta aplicación contiene filtros y diálogos de ayuda para optimizar la fiabilidad de los datos. Participan en la misma, médicos pertenecientes a centros especializados en Reumatología, tanto del ámbito público como privado, de diferentes provincias del país. Para ser incluidos, los pacientes deben cumplir con los criterios ACR - EULAR 2002 / 2016 para SSp y encontrarse bajo seguimiento activo por el médico tratante. Se incorporan los datos de todas las manifestaciones secundarias a la enfermedad que el paciente presenta durante el transcurso de la misma y cada doce meses se actualizan, incorporándose las manifestaciones nuevas que hayan surgido en el transcurso de ese lapso de tiempo. Los pacientes deben firmar su consentimiento informado previo a la inclusión de la información. La base se encuentra incorporada al Registro Nacional de Protección de Datos Personales.

Para la realización de este estudio, se recolectó de la base de datos, información de variables demográficas (edad actual, sexo), posibles confundidores (tiempo de evolución del SSp, sexo, diabetes, hipotiroidismo, tratamientos) y variables de tratamiento (hidroxicloroquina, inmunosupresores, medicamentos biológicos, corticoides, secretagogos y sustitutivos). Como variable explicativa, se consideró la edad al diagnóstico de SSp (como variable categórica entre 18 años a < 35 años ó > 35 años) y como variables de respuesta se consideraron las siguientes manifestaciones clínicas: xerostomía, xeroftalmia, xerodermia, xerovagina, síntomas constitucionales (astenia, fatiga crónica, debilidad, insomnio), compromiso osteo-músculo-articular (artralgia, artritis, sinovitis, debilidad muscular, mialgias), manifestaciones cardiovasculares (síndrome de Raynaud, pericarditis, miocarditis), respiratorias (neumonitis intersticial, fibrosis, derrame pleural), gastrointestinales (dismotilidad esofágica, gastritis crónica atrófica, enfermedad celíaca, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, hepatitis autoinmune, colangitis esclerosante), renales (acidosis túbulo renal, glomerulonefritis), cutáneas (púrpura, vasculitis urticariana, petequias, úlceras cutáneas, eritema multiforme, eritema nodoso), neurológicas (neuropatía, meningitis, compromiso neurocognitivo, mielitis transversa, vasculitis sistema nervioso) y hematológicas (anemia, leucopenia, plaquetopenia, linfoma).<sup>10</sup>

## Analisis estadístico

Para la estimación del tamaño muestral, se tuvieron en cuenta datos tomados de un estudio previo realizado en España<sup>7</sup>, con un poder deseado para nuestro estudio del 80% y un nivel de confianza del 95%, se requerirían, teniendo en cuenta distintas manifestaciones clínicas como compromiso glandular, parotidomegalia, vasculitis, leucopenia, 706 pacientes.

Para la estadística descriptiva, las variables continuas se describieron como media y desvío estándar (DS) o mediana y rango intercuartilo (RIQ), según distribución y tamaño muestral. Las variables categóricas se expresaron en porcentajes. Para el análisis bivariado se utilizó, para las variables continuas test de

Student o Mann-Whitney, según distribución y tamaño muestral. Las variables categóricas se analizaron mediante Chi cuadrado o test exacto de Fisher, según tabla esperada de distribución de frecuencias. Se consideró significativa una  $p < 0,05$ .

La base de datos multicéntrico del GESSAR fue aprobado por un Comité de ética independiente y sujeto a las reglas internacionales de investigación de la Asociación Médica Mundial de Helsinki. Los pacientes otorgaron y firmaron un consentimiento informado previo a la inclusión de sus datos en la base.

## Resultados

Se incluyeron 665 pacientes. De cien de ellos (15,04%), con edad al diagnóstico  $\leq 35$  años y con una media de edad al diagnóstico 29 + 4 años, 92% (n: 92) fueron mujeres. El promedio de edad al diagnóstico del grupo  $> 35$  años, fue de 54 + 11 años, 95,69% de sexo femenino (Tabla 1). Dentro de las manifestaciones glandulares se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre  $< 35$  años vs  $> 35$  años, en xeroftalmia (90,72% vs 95,64%,  $p: 0,04$ ) y xerodermia (42,35% vs 57,36%,  $p: 0,03$ ). No se encontraron diferencias significativas en xerostomía, ni xerovagina (Tabla 2). Se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre  $\leq 35$  años vs  $> 35$  años en los siguientes dominios del ESSDAI: sistema nervioso periférico (4,05 vs 11,32,  $p: 0,03$ ), respiratorio (6% vs 15,40%,  $p: 0,01$ ) y renal (6% vs 1,59%,  $p: 0,02$ ). En un subanálisis de dominios del ESSDAI se encontraron diferencias significativas en artritis (37,37% vs 27,16%,  $p: 0,04$ ) y tos seca persistente (4,04% vs 11,4%,  $p: 0,014$ ) (Tabla 3). No se encontraron diferencias significativas entre  $\leq 35$  años vs  $> 35$  años en: tiempo de seguimiento, diabetes, hipotiroidismo, tratamiento sintomático, tratamiento con pilocarpina, hidroxycloquina, corticoides, ni con inmunosupresores (Tabla 1).

## Discusión

La edad al diagnóstico de SSp jugaría un papel significativo en la expresión clínica e inmunológica de la enfermedad. En nuestro estudio, al igual que el resto de los estudios publicados a la fecha, observamos un menor compromiso glandular en el grupo  $< 35$  años respecto a los  $> 35$  años, con una frecuencia significativamente menor de xeroftalmia y xerodermia, En cuanto a la actividad sistémica, menor compromiso del sistema nervioso periférico y pulmonar y mayor en el dominio renal, con diferencias estadísticamente significativas, pero sin un patrón diferencial característico, probablemente debido a varios factores, entre ellos diferencias epidemiológicas y coexistencia en nuestro país de una multiplicidad étnica.

El primer estudio en determinar las características clínicas e inmunológicas del SSp de inicio temprano, se realizó en 1998 en una cohorte española de 144 pacientes. Un 9% (n: 13) tenía  $< 35$  años y presentaron una mayor prevalencia de adenopatías (54% vs 6%,  $p: < 0,001$ ), positividad de FR (Factor Reumatoideo) (70% vs 39%,  $p: 0,034$ ), anticuerpos anti-Ro (70% vs 28%,  $p: 0,004$ ) e inmunoglobulinas monoclonales (23% vs 4%,  $p: 0,02$ ) comparado con los  $> 35$  años. También observaron una mayor incidencia de desarrollo de enfermedades linfoproliferativas en  $< 35$  años vs

**Tabla 1. Características generales**

	Diagnóstico $\leq 35$ años n: 100	Diagnóstico $> 35$ años n: 565	Valor de P
Edad al diagnóstico, media (DS)	29 ( $\pm 4$ )	54 ( $\pm 11$ )	
Sexo femenino n (%)	92 (92,11)	541 (95,69)	0,18
Hipotiroidismo n (%)	15 (15)	124 (21,95)	0,12
Diabetes n (%)	1(1)	14 (2,48)	0,36
Tiempo de seguimiento (años) media, (RIQ)	4 (1-8)	3 (1-6)	0,15
Corticoides n (%)	33 (32,88)	194 (34,26)	0,82
Hidroxycloquina n (%)	86 (85,92)	442 (78,39)	0,15
Inmunosupresores n (%)	15 (15)	97 (17,20)	0,59
Tto. sintomático n (%)	90 (90,22)	526 (93,03)	0,56
Pilocarpina n (%)	27 (27,14)	168 (29,87)	0,67

**Tabla 2. Resultados manifestaciones glandulares**

Manifestaciones glandulares	Diagnóstico $\leq 35$ años n: 100	Diagnóstico $> 35$ años n: 565	Valor de P
Xeroftalmia n (%)	<b>91 (90,72)</b>	<b>540 (95,64)</b>	<b>0,043</b>
Xerostomía n (%)	87 (87,37)	510 (90,33)	0,377
Xerodermia n (%)	<b>42 (42,35)</b>	<b>313 (55,36)</b>	<b>0,026</b>
Xerovagina n (%)	31 (30,86)	221 (39,18)	0,153

**Tabla 3. Resultados manifestaciones sistémicas**

Manifestaciones Sistémicas (ESSDAI)	Diagnóstico $\leq 35$ años n: 100	Diagnóstico $> 35$ años n: 565	Valor de P
Articular n (%)	66 (66,00)	386 (68,32)	0,647
Cutáneo n (%)	11 (11,00)	53 (9,38)	0,613
<b>Pulmonar n (%)</b>	<b>6 (6,00)</b>	<b>87 (15,40)</b>	<b>0,012</b>
<b>(Tos seca persistente)</b>	<b>4 (4,04)</b>	<b>65 (11,47)</b>	<b>(0,03)</b>
<b>Renal n (%)</b>	<b>6 (6,00)</b>	<b>9 (1,59)</b>	<b>0,016</b>
<b>SNP n (%)</b>	<b>4 (4,04)</b>	<b>64 (11,31)</b>	<b>0,015</b>
SNC n (%)	1 (1,00)	15 (2,65)	0,279
Hematológico n (%)	23 (23,00)	12 (21,42)	0,723
Biológico n (%)	54 (54,05)	318 (56,26)	0,724
Tumefacción Parotídea n (%)	32 (31,63)	15 (27,39)	0,388
Muscular n (%)	2 (2,02)	9 (1,62)	0,513

$> 35$  (23% vs 1%,  $p: 0,002$ ), confiriendo a la edad de inicio de los síntomas un importante valor pronóstico 3.

En 2008, Ramos-Cassals y colaboradores publicaron un estudio donde evaluaron la expresión clínica e inmunológica en 1010 pacientes con SSp, en 12 centros españoles. Ciento treinta y siete (14%) pacientes tenían  $< 35$  años. En ellos observaron una frecuencia más baja de xerostomía (91% vs 97%,  $p: 0,001$ ), pruebas oculares positivas (89% vs 95%,  $p: 0,028$ ) y tiroiditis (8% vs 16%,  $p: 0,014$ ) y una mayor prevalencia de parotidomegalia (38% vs 25%,  $p: 0,002$ ), vasculitis (15% vs 8%,  $p: 0,009$ ), leucopenia (24% vs 15%,

p: 0.008) y marcadores inmunológicos [FR (63% vs 45%, p: <0.001), anti-Ro (75% vs 48%, p: <0.001), anti-La (50% vs 32% p: <0.001), niveles bajos de C3 (18% vs 7%, p: 0.002) y C4 (22% vs 7%, p: <0.001)] en comparación con pacientes > 35 años. Encontrando así, un patrón específico en la expresión clínica en < 35 años (bajo grado de compromiso sicca, alto grado de compromiso sistémico) y cuya identificación, podría ayudar al diagnóstico temprano de estos pacientes.

En el año 2009 An Y. y colaboradores publicaron un estudio prospectivo, en el que evaluaron las características clínicas de pacientes chinos < 34 años, con diagnóstico de SSp. De 232 pacientes el 23,7% (55/232) tenían < de 34 años. Aproximadamente 2/3 de ellos no presentaban xerostomía y / o queratoconjuntivitis sicca. Y el daño a nivel sistémico fue mayor en forma significativa respecto a los > de 35 años, al igual que el tiempo de diagnóstico desde la aparición del primer síntoma.<sup>11</sup>

El ASSESS (su sigla del inglés Assessment of Systemic Signs and Evolution in Sjögren Syndrome), estudio multicéntrico prospectivo francés, publicado en 2018, incluyó 393 pacientes con SSp. Cincuenta y cinco pacientes (14 %) tenían < 35 años y presentaban un fenotipo específico, que combinaba parotidomegalia (47.2% vs 33.3%, p = 0.045), adenopatías (25.5% vs 11.8%, p = 0.006), púrpura (23.6% vs 9.2%, p = 0.002), compromiso renal (16.4% vs 4.4%, p = 0.003), anticuerpos Anti Ro (84.6% vs 54.4%, p <0.001) y Anti La (57.7% vs 29.7%, p <0.001), hipergammaglobulinemia (60.8% vs 26.6%, p <0.001), Factor Reumatoideo positivo (41.5% vs 20.2%, p <0.001), y bajos niveles de C3 (18.9% vs 9.1%, p = 0.032) y C4 (54.7% vs 40.2%, p = 0.048) en comparación con los pacientes > 35 años. Considerando estas características como factores predictivos de enfermedad sistémica severa; y que la edad de inicio de la enfermedad podría ayudar a identificar pacientes con mayor riesgo de SSp grave y con requerimiento de un seguimiento más cercano.<sup>12</sup>

Consideramos como una debilidad de nuestro estudio el carácter retrospectivo en la recolección de los datos. Por otro lado, actualmente, la inclusión de la tos seca persistente como marcador de actividad en el dominio respiratorio del ESSDAI exige contar con resultados de tomografía de tórax de alta resolución y examen funcional respiratorio con prueba broncodilatadora y difusión de monóxido de carbono, cuyos resultados no se encuentran detallados en la base de datos y podrían haber tenido implicancias en la puntuación de este dominio del ESSDAI.

En lo mejor de nuestro conocimiento este es el primer estudio argentino, multicéntrico, con un número significativo de pacientes, que evalúa las manifestaciones clínicas en forma comparativa en ambos grupos etarios.

## Conclusión

Nuestro estudio, al igual que publicaciones previas, sugiere un menor compromiso glandular en los pacientes con diagnóstico de SSp entre los 18 y los 35 años, sin un patrón diferencial característico en cuanto al compromiso sistémico. Consideramos importante reconocer las características clínicas de la enfermedad en este grupo de pacientes, en quienes el diagnóstico puede ser más complejo por una expresión sicca menos pronunciada.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Brito-Zerón Pilar y Ramos-Casals Manuel. Evolución y pronóstico del paciente con Síndrome de Sjögren Primario. *Med Clin (Barc)*. 2008; 130 (3):109-15.
2. Haga HJ1, Jonsson R. The influence of age on disease manifestations and serological characteristics in primary Sjögren's syndrome. *Scand J Rheumatol*. 1999; 28(4):227-32.
3. Ramos-Casals, M., Cervera, R., Font, J., Garcóa-Carrasco, M., Espinosa, G., Reino, S., Ingelmo, M. (1998). Young Onset of Primary Sjögren's syndrome: clinical and immunological characteristics. *Lupus* 1998, 7(3), 202-206.
4. Seror R, Theander E, Brun JG, et al. Validation of EULAR primary Sjögren's syndrome disease activity (ESSDAI) and patient indexes (ESSPRI). *Ann Rheum Dis* 2015; 74:859-66.
5. Ramos-Casals Manuel, Brito-Zero Pilar, Solans R., Camps María-Teresa. Systemic involvement in primary Sjögren's syndrome evaluated by the EULAR-SS disease activity index: analysis of 921 Spanish patients (GEAS-SS Registry). *Rheumatology* 2014; 53:321-331.
6. M Ramos-Casals, A G Tzioufas, J Font. Primary Sjögren's syndrome: new clinical and therapeutic concepts. *Ann Rheum Dis* 2005; 64:347-354. doi: 10.1136/ard.2004.025676.
7. Ramos-Casals Manuel, Solans R., MD, Ph, Rosas J. Primary Sjogren Syndrome. *Immunologic Expression in 1010 Patients*. *Medicine*. 2008; 87 (4).
8. Chisholm D. M., Mason D. K.. Labial salivary gland biopsy in Sjögren's disease. *J Clin Pathol*. 1968 Sep; 21(5): 656-660. doi:10.1136/jcp.21.5.656.
9. Seror R, Bowman SJ, Brito-Zeron P, et al. EULAR Sjögren's syndrome disease activity index (ESSDAI): a user guide. *RMD Open* 2015;1:e000022.doi:10.1136/rmdopen-2014-000022.
10. Sormani de Fonseca L., Romanini F.E., Auad C. Síndrome de Sjögren. *Reumatología/ Maldonado Cocco y Gustavo Citera*. 1ª edición. Martínez. Ediciones Azzurras. 2010. Capítulo 25: 252- 277.
11. An Y, Zhang XW, Li ZG. Clinical features of primary Sjogren syndrome in youth. *Beijing Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*. 2009 Jun 18; 41(3):324-7.
12. Anquetil C., Hachulla E., Machuron F. Is early-onset primary Sjögren's syndrome a worse prognosis form of the disease? *Rheumatology* doi/10.1093/rheumatology/key392/5250863 by INSEAD 18 December 2018.
13. Secco A, Pellet AC. Consenso argentino de diagnóstico y tratamiento de síndrome de Sjögren primario. *Rev. Arg. Reumatol*. pp. 1-108 (2017).

Fecha de trabajo recibido: 02/04/2021

Fecha de trabajo aceptado: 03/05/2021