

Revista Argentina de

REUMATOLOGÍA

Sociedad Argentina de Reumatología

Artículo original

Desarrollo de esclerosis sistémica en pacientes con síndrome de Sjögren primario y fenómeno de Raynaud

Development of systemic sclerosis in patients with primary Sjögren's syndrome and Raynaud's phenomenon

Andrés Martínez Perdomo, Julieta Morbiducci, Constanza Arguissain, Marisel Bejarano, María Natalia Tamborenea, Anastasia Secco

Sección de Reumatología, Hospital General de Agudos Bernardino Rivadavia, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

Palabras clave: Sjögren primario; fenómeno de Raynaud; capilaroscopia; esclerosis sistémica muy temprana.

Revista Argentina de Reumatología 2025; Vol. 36 (38-43)

RESUMEN

Introducción: una manifestación extraglandular de prevalencia variable, pero frecuente del Sjögren primario (SSp), es el fenómeno de Raynaud (FR), el cual es una constante de la esclerosis sistémica (ES).

Objetivos: evaluar la presencia del FR en pacientes con SSp; describir las características clínicas e inmunológicas; determinar el desarrollo de ES en los pacientes con SSp y FR.

Materiales y métodos: se incluyeron pacientes con SSp y se registraron aquellos que presentaron FR durante el seguimiento. La esclerosis sistémica muy temprana (ESMT) se definió como FR asociado con autoanticuerpos marcadores de ES y/o patrón esclerodermiforme (SDP) en capilaroscopia.

Resultados: de 207 pacientes con diagnóstico de SSp, solo 32 (15,5%) presentaron FR, y de ellos 18 cumplieron criterios para ESMT. De los que cumplieron criterios para ESMT, 5 desarrollaron ES limitada con anticentrómero (ACA) positivo.

Conclusiones: encontramos una frecuencia de FR en pacientes con SSp similar a la descripta en diversas series. Más del 50% de los pacientes con FR y SSp de esta cohorte cumplió criterios para ESMT, evolucionando a ES 5 de ellos con una mediana de seguimiento de 62 meses siendo ACA positivos.

ABSTRACT

Introduction: Raynaud's phenomenon (RP) is an extraglandular manifestation in primary Sjögren's disease (pSS). This phenomenon is a hallmark of systemic sclerosis (SS).

Objectives: to evaluate the presence of Raynaud's phenomenon (RP) in patients with pSS. To describe the clinical and immunological characteristics, and to determine the development of SS in patients with pSS and RP.

Materials and methods: patients with pSS and those who presented RP during follow-up were included. Very early systemic sclerosis (VESS) was defined as RP associated with SS marker autoantibodies and/or a scleroderma-like pattern (SDP) on capillaroscopy.

Contacto de la autora: Julieta Morbiducci
E-mail: julietamorbiducci@gmail.com
Fecha de trabajo recibido: 14/03/2025
Fecha de trabajo aceptado: 30/05/2025

Conflictos de interés: los autores declaran que no presentan conflictos de interés.

Key words: primary Sjögren syndrome; Raynaud's phenomenon; nailfold capillaroscopy, very early systemic sclerosis.

Results: two hundred and seven patients with a diagnosis of pSS were included. Of the total, 32 patients presented pSS and RP, and 18 of them met criteria for VESS. Of those who met criteria for ESMT, 5 developed limited SSc with positive anticentromere (ACA).

Conclusions: we found a frequency of RF in patients with pSS similar to that described in other series. More than 50% of the patients with RF and pSS in this cohort met criteria for ESMT, with 5 of them progressing to SSc with a median follow-up of 62 months and positive ACA.

INTRODUCCIÓN

El síndrome de Sjögren (SS) es una enfermedad crónica, autoinmune, de afectación glandular y extraglandular, que afecta principalmente a mujeres entre los 40 y 50 años, caracterizada por sequedad de las mucosas, principalmente oral y ocular. La proporción de mujeres y hombres varía desde 20:1 hasta 9:1¹. Aunque la prevalencia en la población adulta se considera hasta en un 5%, diversos estudios realizados en otras enfermedades sistémicas muestran una prevalencia de hasta el 31% de SS en pacientes con artritis reumatoide (AR) y hasta el 29% en pacientes con esclerodermia (ES). Se estima, de todas formas, una prevalencia de entre el 0,5% y el 4,8% en la población adulta.

Etiopatogénicamente se ha propuesto la existencia de factores genéticos, exógenos, neurohormonales e inmunológicos que incrementan la diferenciación de células B y T, con la posterior infiltración por linfocitos T CD4 en las glándulas exocrinas. Su espectro implica compromiso sistémico con diversas manifestaciones extraglandulares² como infecciones virales por herpes virus, Epstein-Barr virus, citomegalovirus, herpes tipo 6, retrovirus (VIH y HTLV-I), virus de la hepatitis C y parvovirus B19, con la consecuente formación de neoantígenos; además, factores neurohormonales como los metabolitos estrogénicos que aumentan la diferenciación de células B y T, y factores inmunológicos como la infiltración de las glándulas exocrinas por linfocitos T CD4 y la expansión policlonal de los linfocitos B³. Es de notar en este punto que la expansión oligoclonal es causa del riesgo de aparición de linfomas⁴.

Definimos Sjögren primario (SSp) y secundario al cual no se relaciona con otra patología autoinmune y al que sí lo hace, respectivamente.

El concepto de SS secundario está siendo reemplazado por los términos "SS asociado" o "síndrome de superposición" cuando se combina con otras patologías reumatológicas.

Una manifestación extraglandular de prevalencia variable, pero frecuente, es el fenómeno de Raynaud (FR), que es una manifestación sistémica de la enfermedad y consta de tres fases que reflejan el vasoespismo inicial (palidez), la desoxigenación (cianosis) y finalmente el retorno sanguíneo (hiperemia) en la vasculatura distal en manos y pies. Generalmente se clasifica como primario (en ausencia de cualquier proceso asociado) o secundario si está presente una enfermedad asociada (con mayor frecuencia, una enfermedad autoinmune) o una condición ambiental. En pacientes con SSp su frecuencia varía entre un 13% y un 33%, y es la primera manifestación de la enfermedad en el 45% de los casos en los que el FR está presente⁵.

Para su estudio disponemos de la capilaroscopia, método no invasivo que permite evaluar la microvasculatura del lecho periungueal, siendo el hallazgo más característico y con valor pronóstico el patrón esclerodermiforme (SDP). El SDP se ha descrito hasta en un 12,5% de los pacientes con SSp que cursan con FR y en un 80% de quienes presentan positividad para anticuerpos anticentromero (ACA)⁶. La esclerosis sistémica muy temprana (ESMT, *very early diagnosis of systemic sclerosis*, VEDOSS) se define como: FR, autoanticuerpos específicos de la enfermedad y/o alteraciones microvasculares patognomónicas detectadas por capilaroscopia, requiriendo para su definición la presencia de al menos dos de los tres elementos⁷.

En lo que respecta a los ACA en el SSp, estudios recientes documentaron la prevalencia

de positividad para ACA en aproximadamente el 10% de los pacientes con SSp. Además, se ha asociado su positividad con una frecuencia significativamente mayor de hallazgos clínicos relacionados a la esclerosis sistémica (ES)⁸. En la actualidad, consideramos que el FR, al ser una manifestación extraglandular de fácil identificación durante la anamnesis clínica, asociado a estudios como la capilaroscopia y a la determinación de anticuerpos característicos, son en conjunto herramientas valiosas para evaluar las manifestaciones sistémicas del SSp y facilitar el seguimiento con la posterior caracterización de los pacientes que eventualmente puedan evolucionar a presentar asociación SSp-ES. En nuestro estudio destacamos la importancia del diagnóstico temprano de estas asociaciones, especialmente la forma de presentación muy temprana, con el fin de poder estudiar o detectar tempranamente el resto del compromiso orgánico que puede condicionar la morbi-mortalidad de estos pacientes.

La presencia del FR como manifestación clínica en contexto de una enfermedad autoinmune tiene una prevalencia variable, determinada hasta en el 30% de la población con SSp⁹. No existen en la Argentina estudios en los que se haya descrito la presencia de ESMT en pacientes con SSp y FR con posterior evolución a la asociación SSp-ES. Es por este motivo que es de nuestro interés evaluar la presencia de FR, el SDP por capilaroscopia y/o anticuerpos asociados a ES, así como estudiar quiénes cumplen criterios de ES, a la vez que determinar la posterior asociación SSp-ES, ya que consideramos que su detección temprana podría tener importantes implicancias pronósticas y terapéuticas en nuestros pacientes.

El objetivo de este estudio fue determinar la frecuencia del FR en una cohorte de pacientes con diagnóstico de SSp y evaluar posteriormente la frecuencia del desarrollo de la ESMT.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo, de corte transversal, con recolección retrospectiva de datos. Se incluyeron pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de SSp según criterios clasificatorios de 2002¹⁰ y/o del American College of Rheumatology y la European Alliance of Associations for Rheumatology (ACR/EULAR 2016)¹¹. Se registró la presencia del FR durante cualquier

momento del seguimiento en un Hospital Público de la Ciudad de Buenos Aires. Se excluyeron los pacientes con diagnóstico de SS secundario y quienes presentaban asociación SSp-ES en la primera valoración médica confirmada por criterios ACR 2013¹² de ES. Se excluyeron también quienes no cumplieran un mínimo de un año de seguimiento desde el diagnóstico de SSp y pacientes con historia clínica incompleta.

Se analizaron los siguientes datos de las historias clínicas: sexo, edad al diagnóstico, tiempo de seguimiento y evolución del FR. Para identificar la presencia de la ESMT, se determinó la presencia del FR asociado a autoanticuerpos marcadores de ES (anti-Scl-70, ACA, anti ARN polimerasa III, anti Pm-Scl, o anti-Th/to) y/o SDP en capilaroscopia del lecho ungueal. El diagnóstico de ES se determinó mediante criterios ACR/EULAR 2013.

Las variables continuas se describieron como media y desvío estándar (DE) o mediana y rango intercuartílico (RIC) según su distribución. Las variables categóricas se expresaron en porcentajes. El trabajo fue evaluado por un comité de ética.

RESULTADOS

De un total de 207 pacientes con diagnóstico de SSp, solo 32 (15,5%) presentaron FR. El 100% correspondió al sexo femenino y la media de edad en años al momento del estudio fue de 58,34 ($\pm 13,55$). La media de tiempo de seguimiento del SSp en meses fue de 111,34 ($\pm 62,63$) (Tabla 1). La mediana del tiempo de evolución del FR fue de 113 meses (RIC: 45-168).

En cuanto a los hallazgos en la capilaroscopia, 2 (6,3%) de los pacientes presentaron un resultado normal, 8 (25%) hallazgos inespecíficos, 8 (25%) SD temprano, 6 (18,8%) SD activo y 1 (3,1%) SD tardío (Figura).

En la Tabla 2 se observa que el 56,2% (n=18) de los pacientes con SSp y FR cumplió criterios para ESMT con una mediana en el tiempo de seguimiento de 55 meses (RIC: 30-73). De estos, el 52,9% (n=9) cumplió criterios por capilaroscopia sin anticuerpos específicos, el 11,76% (n=2) por capilaroscopia con anticuerpos específicos y el 35,29% (n=6) de los pacientes por anticuerpos específicos, en los cuales predominó el ACA con 83,3% (n=5) y el anti Pm-Scl con 16,6% (n=1). Del total de pacientes con SSp y FR, 18 cumplieron criterios para ESMT y, de ellos, 5 desarrollaron ES limitada con ACA positivos luego de una mediana de seguimiento de 62 meses (RIC: 24-63).

Tabla 1. Características clínicas y sociodemográficas (n=207).

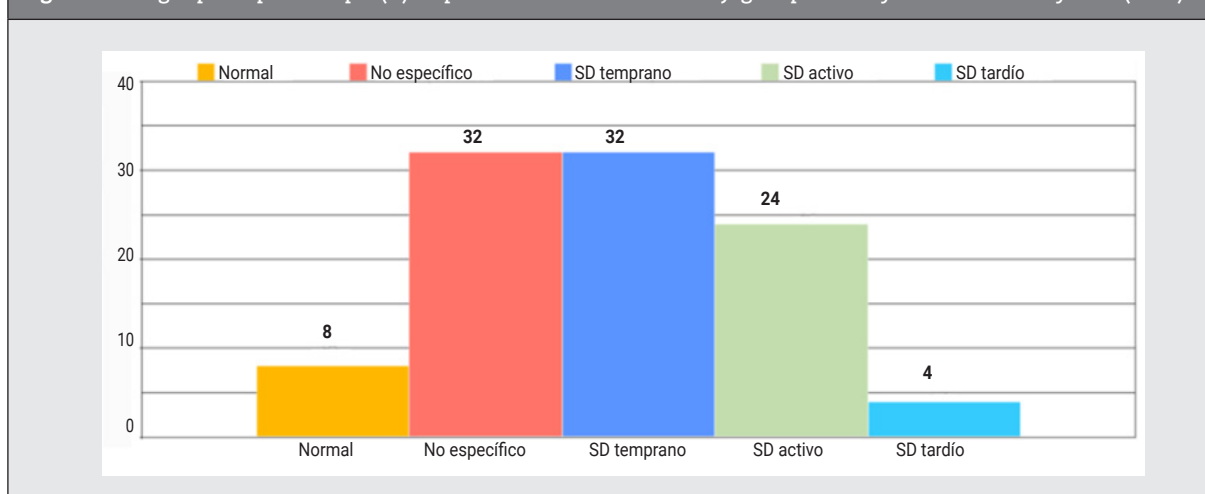
Sexo femenino, n (%)	n=207 (100)
Media de seguimiento en meses, media (DE)	111 ($\pm$ 63)
Edad en años, media (DE)	58 ($\pm$ 14)
SSp y FR, n (%)	32 (15,5)
Mediana de tiempo de evolución de FR en meses, mediana (RIC)	113 (45-168)
Capilaroscopia en pacientes con FR, n (%):	n= 32
Normal	2 (6,3)
Hallazgos inespecíficos	8 (25)
SD temprano	8 (25)
SD activo	6 (18,8)
SD tardío	1 (3,1%)
Anticuerpo SSp en pacientes con FR, n (%):	n= 6
ACA	5 (83)
SCL-70	1 (17)

DE: desvío estándar; SSp: síndrome de Sjögren primario; FR: fenómeno de Raynaud; RIC: rango intercuartílico; ACA: anticuerpos anticentrómero; SD: esclerodermiforme.

Tabla 2: Esclerosis sistémica muy temprana y desarrollo de esclerosis sistémica en pacientes con síndrome de Sjögren primario y fenómeno de Raynaud.

Pacientes con SSp y FR	n=32
Cumplieron criterios para ESMT, n (%):	17 (53)
Mediana de seguimiento en meses, mediana (RIC)	55 (30-73)
Características clínicas de ESMT:	n=18
FR y SDP, n (%)	9 (53)
FR + SDP + anticuerpos específicos, n (%)	2 (12)
FR + anticuerpos específicos, n (%)	6 (35)
Cumplieron criterios para esclerosis sistémica, n (%)	5 (16)
Mediana de seguimiento en meses (RIC)	62 (24-63)

ESMT: esclerosis sistémica muy temprana; SSp: síndrome de Sjögren primario; FR: fenómeno de Raynaud; SDP: patrón esclerodermiforme; RIC: rango intercuartílico.

Figura: Hallazgos por capilaroscopia (%) en pacientes con síndrome de Sjögren primario y fenómeno de Raynaud (n=32).


SD: esclerodermiforme.

DISCUSIÓN

El SSp se define si se presenta clínicamente en ausencia de otra enfermedad autoinmune asociada, y su principal característica histológica es una infiltración linfocítica focal de las glándulas exocrinas, extendiéndose su espectro desde una enfermedad autoinmune órgano-específica (exocrinopatía autoinmune) hasta un proceso sistémico con diversas manifestaciones extraglandulares. Debido a esta heterogeneidad, se ha intentado identificar subconjuntos de pacientes que permitiría una predicción más fiable del curso de la enfermedad en incluso la eventual superposición de otros síndromes autoinmunes.

En contexto de pacientes con SSp, el FR es una de las manifestaciones a nivel extraglandular descrita. Si bien su presencia y significación clínica en estos pacientes se han establecido en varios estudios, su prevalencia puede variar en diversas series. Es así como un estudio publicado en 2002² determinó la prevalencia del FR en una serie de 320 pacientes encontrando una frecuencia del 12,5% en casi la mitad de los cuales esta fue la primera manifestación sintomática de la enfermedad. En el mismo trabajo se realizó capilaroscopia en 10 pacientes, 5 (50%) presentaron hallazgos patológicos, 4 hallazgos inespecíficos (capilares cruzados), mientras que en el resto se observaron alteraciones tipo esclerodermia (hemorragias pericapilares). Finalmente, se determinaron anticuerpos ACA y anti-Scl-70 en 30 de los 40 pacientes con FR. Dos pacientes mostraron ACA positivo y ningún anticuerpo anti-Scl-70. Ambos pacientes ACA positivo mostraron capilaroscopia alterada (capilares cruzados y hemorragias pericapilares, respectivamente), aunque ninguno presentó características clínicas de ES.

Los criterios de clasificación del *American European Consensus Conference* (AECG) para SS, en 2002, definieron el síndrome de Sjögren secundario como la presencia de signos y síntomas de ojos secos (xerofthalmia) o boca seca (xerostomía) en otra enfermedad autoinmune del tejido conectivo bien definida. En 2012, el ACR propuso nuevos criterios de clasificación¹³ para el SS que desafiaban la distinción entre el síndrome de Sjögren primario y secundario, criterios que fueron finalmente simplificados en 2016 por ACR/EULAR. Con respecto al SS, los términos “primario” y “secundario” han sido controver-

tidos porque la superposición-asociación en la enfermedad del tejido conectivo es común. A menudo, no está claro qué enfermedad ocurrió primero o si una fue secundaria a la otra. La presencia de anticuerpos anticentrómero se ha informado hasta en un 10,8% de los pacientes con SSp, muchos de los cuales tienen características superpuestas con esclerodermia limitada¹⁴.

La presencia de enfermedades autoinmunes superpuestas no es infrecuente en pacientes que están siendo evaluados para SS. La ES que se asocia con el SSp (ES-SS) se ha caracterizado por una presentación clínica más leve con menor gravedad y prevalencia de esclerodactilia, fibrosis pulmonar y afectación sistémica. En una cohorte francesa, Salliot et al. encontraron que entre el grupo ES-SS había una mayor frecuencia de FR, xerofthalmía objetiva, neuropatía periférica, artritis y trastornos autoinmunes adicionales en comparación con el grupo SSp¹⁵.

En nuestro estudio, además de caracterizar clínicamente una cohorte representativa de SSp y encontrar una prevalencia similar a la descrita en estudios previos, determinamos que el 53% de los pacientes con SSp y FR cumplía criterios de ESMT aproximadamente a los 4 años y medio de inicio del seguimiento (55 meses), cumpliendo finalmente criterios de ES el 16% de estos aproximadamente a los 5 años del inicio de seguimiento (62 meses). Resaltamos que la variante limitada y los ACA positivos fueron una de las características clínicas dominantes en nuestros pacientes, datos concordantes con hallazgos en otras cohortes estudiadas¹⁶.

Creemos que la fortaleza de nuestro estudio es destacar la importancia de la detección temprana del FR en pacientes con SSp, y su manejo adecuado por el posible desarrollo de ESMT y eventualmente el desarrollo posterior de ES. Acerca de las debilidades, podemos resaltar la naturaleza retrospectiva de la recolección de datos y el uso de una población control.

CONCLUSIONES

Destacamos en nuestro estudio la importancia de identificar en los pacientes con SSp la presencia o no de FR, y realizar un seguimiento estricto con el fin de realizar un diagnóstico temprano de ES. Resaltamos también la importancia del uso de la capilaroscopia en los pacientes con SSp en presencia de FR, ya que la asociación temprana ES-SS tiene un valor pronóstico y tera-

peúptico crucial para prevenir las complicaciones derivadas de ambas enfermedades.

Este estudio no recibió financiamiento.

BIBLIOGRAFÍA

1. Patel R, Shahane A. The epidemiology of Sjögren's syndrome. *Clin Epidemiol*. 2014 Jul 30;6:247-55.
2. Salliot C, Mouthon L, Ardizzone M, et al. Sjogren's syndrome is associated with and not secondary to systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)*. 2007 Feb;46(2):321-6.
3. Maslinska M, Kostyra-Grabczak K. The role of virus infections in Sjögren's syndrome. *Front Immunol*. 2022 Sep 6;13:823659.
4. Tzioufas AG, Voulgarelis M. Update on Sjögren's syndrome autoimmune epithelitis: from classification to increased neoplasias. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2007 Dec;21(6):989-1010.
5. García-Carrasco M, Sisó A, Ramos-Casals M, et al. Raynaud's phenomenon in primary Sjögren's syndrome. Prevalence and clinical characteristics in a series of 320 patients. *J Rheumatol*. 2002 Apr;29(4):726-30.
6. Tektonidou M, Kaskani E, Skopouli FN, Moutsopoulos HM. Microvascular abnormalities in Sjögren's syndrome: nailfold capillaroscopy. *Rheumatology*. 1999;38(826):30.
7. Bellando-Randone S, Matucci-Cerinic M. Very early systemic sclerosis and pre-systemic sclerosis. Definition, recognition, clinical relevance and future directions. *Curr Rheumatol Rep*. 2017 Sep 18;19(10):65.
8. Tsukamoto M, Suzuki K, Takeuchi T. Clinical and immunological features of anti-centromere antibody-positive primary Sjögren's syndrome. *Rheumatol Ther*. 2018 Dec;5(2):499-505.
9. Pauling JD, Hughes M, Pope JE. Raynaud's phenomenon-an update on diagnosis, classification and management. *Clin Rheumatol*. 2019 Dec;38(12):3317-3330.
10. Vitali C, Bombardieri S, Jonsson R, et al. European Study Group on Classification Criteria for Sjögren's Syndrome. Classification criteria for Sjögren's syndrome: a revised version of the European criteria proposed by the American-European Consensus Group. *Ann Rheum Dis*. 2002 Jun;61(6):554-8.
11. Shiboski CH, Shiboski SC, Seror R, et al. International Sjögren's Syndrome Criteria Working Group. 2016 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism Classification Criteria for Primary Sjögren's Syndrome: A Consensus and Data-Driven Methodology Involving Three International Patient Cohorts. *Arthritis Rheumatol*. 2017 Jan;69(1):35-45.
12. van den Hoogen F, Khanna D, Fransen J, et al. 2013 Classification criteria for systemic sclerosis: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis*. 2013 Nov;72(11):1747-55.
13. Shiboski SC, Shiboski CH, Criswell L, et al. Sjögren's International Collaborative Clinical Alliance (SICCA) Research Groups. American College of Rheumatology classification criteria for Sjögren's syndrome: a data-driven, expert consensus approach in the Sjögren's International Collaborative Clinical Alliance cohort. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012 Apr;64(4):475-87.
14. Liu Y, Guo L, Lin W, et al. Anticentromere antibody positive patients with primary Sjögren's syndrome have distinctive clinical and immunological characteristics. *Clin Exp Rheumatol*. 2023 Dec;41(12):2371-2378.
15. Salliot C, Mouthon L, Ardizzone M, et al. Sjogren's syndrome is associated with and not secondary to systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)*. 2007 Feb;46(2):321-6.
16. Valentini G, Marcocchia A, Cuomo G, et al. Early systemic sclerosis: marker autoantibodies and videocapillaroscopy patterns are each associated with distinct clinical, functional and cellular activation markers. *Arthritis Res Ther*. 2013;15(3):R63.