

# Síndrome de Sjögren y su relación con el Desarrollo de Linfomas

Fernández Martínez Sergio Carlos, Palma Jiménez Imelda, Bustos Muñoz Ana Karen, Sosa Gamboa Eduardo, Miss Flores Sandra

Unidad de Medicina Familiar Número 22. IMSS Teziutlán Puebla.

## Resumen

El síndrome de Sjögren (SS) es una enfermedad crónica autoinmune caracterizada por un infiltrado linfocitario a nivel de las glándulas exocrinas que provocan la destrucción progresiva de las mismas con disminución de las secreciones, principalmente xeroftalmía y xerostomía. Se han determinado otras manifestaciones extraglandulares a nivel sistémico. Su prevalencia es de 2 a 5% con predominio 9:1 en el sexo femenino y edad media de 53 años. La etiología es desconocida, pero es importante la interacción entre factores genéticos y ambientales (virus, hormonas, vitaminas, estrés). El diagnóstico es clínico y con el apoyo de pruebas complementarias. El tratamiento es multidisciplinario, principalmente cuando existen manifestaciones extraglandulares con afección de múltiples órganos y sistemas. Enfocándose en la sustitución del déficit de las secreciones, y atención a los factores del medio ambiente que pudieran agravar el cuadro. El desarrollo de los linfomas en la población con SS surge como resultado de expansión clonal y transformación de células B dentro de la lesión inflamatoria con una tasa de incidencia de 1.42 con incremento hasta 20.8 al paso de 10 años, derivado de ello, la importancia de un diagnóstico y tratamiento oportuno.

## Abstract

Sjögren's syndrome (SS) is a chronic autoimmune disease characterized by a lymphocytic infiltrate at the level of the exocrine glands that causes their progressive destruction with decreased secretions, mainly xerophthalmia and xerostomia. Other extraglandular manifestations have been determined at Respiratory, Digestive, Musculoskeletal, Dermatological and Nervous System. Its prevalence is 2 to 5% with a 9:1 predominance in female and a mean age of 53 years. The etiology is unknown, but the interaction between genetic and environmental factors (viruses, hormones, vitamins, stress) is important. few cases of concordance have been reported in homozygous twins and it is common in patients with a history of other autoimmune diseases. Treatment is multidisciplinary, mainly when there are extraglandular manifestations involving multiple organs and systems. Focusing on replacing the deficit of secretions. Likewise, special attention should be paid to environmental factors that could aggravate the condition. The development of lymphomas in the SS population arises as a result of clonal expansion and transformation of B cells within the inflammatory lesion, secondary to a chronic antigenic stimulus. Its incidence rate is 1.42 but it can increase with age until it reaches a rate of 20.8. Its prognosis is good with a timely diagnosis and treatment.

**Palabras clave:** Síndrome Sjögren, enfermedad autoinmune, linfoma, xeroftalmía, xerostomía, glándulas exocrinas.

**Keywords:** Sjögren syndrome, autoimmune disease, lymphoma, xerophthalmia, xerostomia, exocrine glands.

## 1. INTRODUCCIÓN

El síndrome de Sjögren (SS) es una enfermedad crónica autoinmune Se caracteriza por la sequedad de mucosas, principalmente oral y ocular, también puede producir síntomas por sequedad nasal, cutánea o vaginal. Otro nombre de este síndrome es epitelitis autoinmune, por ser las células del epitelio de las glándulas exocrinas. caracterizada por un infiltrado linfocitario a nivel de las glándulas exocrinas. Estos infiltrados provocan la destrucción progresiva de las mismas con consiguiente disminución de las secreciones glandulares y conduce a un síndrome seco, una combinación de ojo seco (xeroftalmía) y de boca seca (xerostomía). El SS puede ser primario o secundario (cuando aparece en asociación con otras enfermedades sistémicas) [1].

En la edad infantil, el síntoma inicial principal del SS juvenil (SSjuv) es la parotiditis recurrente a diferencia del inicio en la edad adulta (xerostomía y xeroftalmia), lo que hace su diagnóstico más complicado y deriva en un diagnóstico poco claro [2].

Es una enfermedad sistémica crónica de presentación insidiosa, curso variable y con un espectro amplio de manifestaciones clínicas, que hacen un diagnóstico difícil o retrasan el diagnóstico. Es frecuente que los síntomas del síndrome secos se subestimen por parte del paciente y del médico, por lo que el diagnóstico se realiza con más frecuencia en etapas tardías. Al igual que en otras enfermedades reumáticas, en promedio el tiempo que transcurre entre el inicio de los síntomas y el diagnóstico de la enfermedad en algunas series es de 7-10 años [2].

## 2. EPIDEMIOLOGÍA

El SS tiene una prevalencia entre un 2 y 5 %, afecta fundamentalmente a mujeres 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 adulto mayor. (proporción mujer-varón 9:1) [3].

Puede presentarse en todas las edades incluida la infancia; es la segunda enfermedad reumática más frecuente después de la Artritis Reumatoide; Estos márgenes tan amplios indican la falta de uniformidad de los criterios diagnósticos. Sin embargo, se considera que afecta actualmente de uno a dos millones de personas. La incidencia del SS se ha calculado en 4 nuevos casos por 100,000 habitantes/año [4].

## 3. ETIOPATOGENIA

La etiología del SS no está del todo dilucidada. La presencia de células epiteliales de glándulas salivales que expresan moléculas de clase II del complejo mayor de histocompatibilidad y la identificación de ciertos marcadores implican que existen antígenos del medio ambiente que disparan una respuesta inflamatoria que se perpetúa en individuos susceptibles. Además, la presencia de activación continua de las vías del interferón involucra, a su vez, la activación del sistema inmune innato, junto con hallazgos que sugieren la interacción entre éste y el sistema inmune adquirido. [5]

Se pueden identificar 3 fases o etapas cuya concatenación van desde la predisposición a padecer la enfermedad hasta su desarrollo:

La primera fase, resulta asintomática, incluye factores internos, como factores hormonales, lo cual está asociado a los estrógenos ya que son inmunoestimuladores y los andrógenos inmunosupresores en los procesos autoinmunes y factores genéticos donde se han reportado pocos casos de concordancia en gemelos homocigotos y es común que los pacientes con SS tengan familiares con otras enfermedades autoinmunes como LES, AR, enfermedad tiroidea, psoriasis y esclerosis múltiple [4].

Y el complejo mayor de histocompatibilidad tipo II, principalmente los haplotipos DR2 y DR3, con una asociación específica entre DR2 y los anticuerpos anti-Ro/SSA y DR3 y los anticuerpos anti-La/SSB [6].

La segunda fase, “de iniciación” caracterizada por alteraciones que se presentan en los mecanismos de apoptosis celular de tipo no inflamatorio los cuales pueden verse afectados o favorecidos por factores medioambientales al individuo [4].

La tercera fase está dada por la respuesta inflamatoria tanto celular como mediada por factores solubles donde diversas células como los linfocitos T y B, macrófagos, células dendríticas y células epiteliales infiltran las glándulas creando una respuesta inflamatoria crónica siendo responsables de la destrucción del epitelio secretor de las glándulas afectadas, dando lugar al cuadro clínico de la enfermedad [4].

Las manifestaciones sistémicas de la enfermedad son consecuencias de la intensidad del estado inflamatorio de la enfermedad, del estímulo y activación de linfocitos B, del infiltrado linfoplasmocitario local y de su repercusión sistémica mediada por anticuerpos y otros mediadores solubles [2].

#### 4. CLASIFICACIÓN

El SS se considera primario si aparece aislado, o secundario si se asocia a otras enfermedades. (Tabla 1).

Enfermedades asociadas a Síndrome de Sjögren	
1.	<i>SS asociado a enfermedades autoinmunes sistémicas.</i>
	Lupus Eritematoso Sistémico Artritis Reumatoide Esclerosis Sistémica Enfermedad Mixta del Tejido Conectivo Enfermedad de Still del Adulto Sarcoidosis
2.	<i>SS asociado a enfermedades autoinmunes órgano-específicas.</i>
	Tiroiditis autoinmune Cirrosis biliar primaria Hepatitis Autoinmune Diabetes Mellitus Tipo 1 Pancreatitis Autoinmune Miastenia gravis
3.	<i>SS asociado a Infecciones Víricas Crónicas.</i>
	Infección por Hepatitis C Infección por VIH Infección por HTLV-1

Tabla 1. Enfermedades asociadas a Síndrome de Sjögren

#### 5. CUADRO CLÍNICO

Las manifestaciones clínicas se pueden dividir principalmente en dos grupos: Los síntomas glandulares y los síntomas extraglandulares (Tabla 2). La xeroftalmia y xerostomía son las principales manifestaciones clínicas que se observan en más del 95% de los pacientes, como ya lo habíamos mencionado previamente.

Manifestaciones Glandulares:

La xerostomía (sensación subjetiva de sequedad oral) dada por la disminución del volumen de saliva puede producir dificultad para deglutir alimentos secos y para hablar. Además del riesgo aumentado de halitosis, enfermedad periodontal y caries dentales. En ocasiones se pueden presentar alteraciones en la mucosa lingual, recesión gingival, erosiones dentales, disgeusia, intolerancia a los alimentos ácidos, picantes o queilitis angular [6].

La xeroftalmia (sensación subjetiva de sequedad ocular) La infiltración linfocítica de las glándulas lagrimales conduce a disminución del flujo lagrimal y a alteraciones en la composición química del fluido lagrimal con daño al epitelio corneal y conjuntival conocido como queratoconjuntivitis seca (QCS), que se manifiesta como sensación de cuerpo extraño en los ojos, irritación, fotosensibilidad, y alteraciones visuales [7].

El curso crónico de la enfermedad puede dar lugar a episcleritis o escleritis, y con la pérdida continua de células epiteliales de la esclera, aparecer una escleromalacia, que en los casos más graves puede llegar a perforarse [7].

La afectación de las glándulas apocrinas de los genitales externos femeninos produce sequedad y atrofia de la vagina, condicionando prurito y dispareunia, tornando las relaciones sexuales cruentas y dolorosas [4].

Manifestaciones Extraglandulares:

Mientras que la afectación glandular repercute principalmente en la calidad de vida y produce complicaciones locales a nivel de la mucosa, las manifestaciones sistémicas marcan el pronóstico de la enfermedad. Estas manifestaciones pueden aparecer como manifestación inicial o durante el desarrollo de la enfermedad y son graves en el 15% de los pacientes, afectando principalmente a las articulaciones, piel, pulmones y sistema nervioso periférico [6].

**Manifestaciones Respiratorias:** La presencia en el epitelio traqueobronquial del infiltrado linfomonocitario suele originar la disminución de las secreciones normales del árbol respiratorio y producir sequedad de la mucosa nasal, orofaríngea, traqueal y bronquial (xero tráquea), la traducción clínica es la disfonía y tos crónica no productiva [5].

**Manifestaciones Dermatológicas:** Las manifestaciones cutáneas más frecuentes encontradas entre los reportes del SS son la fotosensibilidad y la xerodermia; esta última se traduce por la ausencia de sudor y resequedad marcada de la piel, debido a la infiltración linfocitaria de glándulas sudoríparas y sebáceas; en ocasiones las capas superficiales de la piel pueden descamarse y presentarse de forma similar a una lesión de psoriasis [6].

**Manifestaciones Digestivas:** La disfagia es frecuente en estos pacientes, debido a la hiposaliva, la hipomotilidad del tercio superior del esófago, así como una disminución de tono del esfínter esofágico inferior [7].

**Manifestaciones Hematológicas:** Además de observar la anemia asociada a los procesos inflamatorios crónicos en un 30 % de estos enfermos, es frecuente la presencia de leucopenia, anemia hemolítica autoinmune, púrpura trombocitopénica, mielodisplasia o anemia aplásica. Se han reportado casos de anemia perniciosa con bajos niveles séricos de vitamina B12, asociada a la disminución del factor intrínseco y la secreción gástrica [8].

**Manifestaciones Renales:** En el 5% de los pacientes con SS existe involucro renal clínicamente significativo. La lesión histológica más frecuente encontrada en el riñón es el infiltrado linfomonocitario intersticial (nefritis intersticial). La glomerulonefritis es poco frecuente y está en relación con el depósito de inmunocomplejos en la membrana basal glomerular; se han descrito glomerulonefritis mesangial y membranoproliferativa [6].

**Manifestaciones Neurológicas:** Las manifestaciones neurológicas varían entre 2 a 60%, la principal es la polineuropatía predominantemente sensorial (ataxia sensorial o neuropatía dolorosa de fibras pequeñas). Otras manifestaciones menos frecuentes son: Polineuropatía sensitivo-motora, polirradiculopatía, mononeuritis múltiple, neuropatías craneales (neuralgia del trigémino) y neuropatía autonómica [3].

**Manifestaciones Músculo Esqueléticas:** La poliartritis simétrica no erosiva es la forma de presentación más frecuente. Las articulaciones afectadas son: interfalángicas proximales, distales y metacarpofalángicas. Asimismo, las mialgias y fatiga son frecuentes [2].

Manifestaciones Clínicas		
	Sistema	Clínica
Manifestaciones Glandulares	Ocular	Xeroftalmia, queratoconjuntivitis seca, sensación de cuerpo extraño, fotosensibilidad y alteración visual.
	Oral	Xerostomía, halitosis, enfermedad periodontal, recesión gingival, caries, queilitis angular.
	Genital	Dispareunia, sequedad y atrofia vaginal, prurito.
Manifestaciones Extraglandulares	Respiratorio	Xerotráquea, epistaxis, disfonía, tos crónica no productiva.
	Dermatológico	Xerodermia, fotosensibilidad, descamación de la epidermis similar a una lesión por psoriasis.
	Digestivo	Disfagia, hiposialia, reflujo gastroesofágico.
	Hematológico	Leucopenia, anemia hemolítica autoinmune, púrpura trombocitopénica, mielodisplasia, anemia aplásica.
	Renal	Nefritis Intersticial, glomerulonefritis mesangial y membranoproliferativa.
	Neurológico	Polineuropatía sensorial, polirradiculopatía, mononeuritis múltiple, Neuralgia del Trigémino.
	Musculoesquelético	Poliartritis simétrica no erosiva, artralgias metacarpofalángicas, interfalángicas proximales y distales, mialgias, fatiga.

Tabla 2. Manifestaciones Glandulares y Extraglandulares.

## 6. DIAGNÓSTICO

Existen una serie de Criterios Diagnósticos para el SS:

1. Síntomas oculares: ojos secos por más de tres meses, sensación de cuerpo extraño y uso de lágrimas artificiales más de tres veces al día.
2. Síntomas orales: sensación de boca seca, uso frecuente de líquidos para facilitar la deglución.
3. Signos oculares: prueba de Schirmer realizada sin anestésicos (< 5 mm en 5 minutos), de córnea y/o conjuntiva.
4. Signos orales: gammagrafía salivatoria anormal, hallazgos anormales en sialografía de parótidas, sialometría anormal (flujo salival < 1.5 ml en 15 minutos).
5. Hallazgos positivos en biopsia de la glándula salival menor.
6. Resultados positivos de anticuerpos anti-SSA o anti-SSB.

Se requieren al menos cuatro de los seis criterios para diagnosticar SS primario, además de incluir uno de los criterios numerados como cinco o seis. El SS secundario es diagnosticado cuando en presencia de enfermedad de tejido conectivo existen concomitantemente síntomas orales u oculares aunados a los criterios numerados

como tres, cuatro o cinco. La aplicación de dichos criterios tiene sensibilidad de 97.2% y especificidad de 48.6% para SS primario, y especificidad de 97.2% y sensibilidad de 64.7% para SS secundario [8].

Otra forma de clasificación es mediante los Criterios de Clasificación ACR-EULAR (2015), con una sensibilidad del 97,5% y una especificidad del 94% [9]. (Tabla 3).

Criterios de Clasificación del American College of Rheumatology (2015)
Se requieren 4 puntos para el diagnóstico definitivo de Síndrome De Sjögren:
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Positividad sérica anti-Ro/SSA y/o anti-La/SSB o Factor Reumatoide positivo y títulos de anticuerpos antinucleares &gt; 1/320 (2 puntos).</li> <li>• Biopsia de glándula salival menor, demostrando sialoadenitis linfocítica focal con un focus score &gt; 1/320 (2 puntos).</li> <li>• Test de Schirmer &lt; 5 mm en 5 minutos (1 punto).</li> <li>• Score de Tinción ocular &gt; 5 (1 punto).</li> <li>• Flujo salivar &lt;0.1 ml/min (1 punto)</li> </ul>
<i>*Focus score: Infiltrado de al menos 50 linfocitos por 4 mm<sup>2</sup>, de tejido glandular adyacente a tejido glandular de apariencia normal.</i>

**Tabla 3.** Criterios de Clasificación del American College of Rheumatology (2015)

**Pruebas Diagnósticas:**

Prueba de Schirmer: Se coloca una tira de papel secante en el saco conjuntival inferior para medir la producción de lágrima del ojo. El resultado es positivo si la parte húmeda del papel mide menos de 5 mm después de 5 minutos.

Tinción con rosa de Bengala o fluoresceína: Ambas pruebas se realizan por oftalmólogos. La tinción con rosa de Bengala sirve para determinar la integridad de la conjuntiva, mientras que la fluoresceína evalúa la córnea.

Sialometría: Recogida del flujo salival sin estimulación en un tubo calibrado; debe ser mayor de 1,5 ml en 15 minutos.

Sialografía parotídea: Estudio radiológico realizado tras la administración de contraste. Es una prueba invasiva y poco utilizada en la actualidad, pueden evidenciar ectasias glandulares.

Gammagrafía parotídea: Cuantificación de la secreción parotídea tras la inyección de un isótopo radiactivo (tecnecio-99m).

Biopsia de glándula salival menor: Extracción de un pequeño trozo de tejido de una glándula salival para su análisis mediante cirugía mínimamente invasiva bajo anestesia local. El diagnóstico de SS requiere la presencia de, al menos, un foco (formado por 50 células mononucleares) por 4 mm<sup>3</sup> de tejido glandular.

Los pacientes con síndrome de Sjögren presentan un amplio espectro de manifestaciones serológicas: citopenias, hipogammaglobulinemia, elevación de reactantes de fase aguda, hipocomplementemia y presencia de autoanticuerpos, principalmente anticuerpos antinucleares y anti-Ro/La [2].

En el estudio integral del paciente con Síndrome de Sjögren se recomienda solicitar los siguientes estudios serológicos: ANA, anticuerpos anti-Ro/La, factor reumatoide, complemento fracciones C3 y C4, crioglobulinas y cuantificación de inmunoglobulinas, debido a: 1) asociación con el desarrollo de manifestaciones sistémicas y 2) relación con el desenlace de la enfermedad (pobre pronóstico, muerte y desarrollo de linfoma) [2].

## 7. TRATAMIENTO

El manejo del SS es multidisciplinario, principalmente cuando existen manifestaciones extraglandulares con afección de múltiples órganos y sistemas. En los pacientes con xeroftalmia con SS debe ponerse especial atención a los factores del medio ambiente, así como a los medicamentos que pueden exacerbar la sequedad de la conjuntiva ocular, siendo la primera línea de tratamiento el uso de barreras para evitar irritación conjuntival, teniendo especial atención en aquellos pacientes que requieren tratamiento quirúrgico por otro motivo [10].

### Xeroftalmía:

- Se recomienda la utilización de lágrimas artificiales durante el día (en cantidad variable según las molestias oculares) y pomadas oculares (al acostarse y al levantarse) como tratamiento de primera línea para la xeroftalmia [2].
- La Hidroxipropilmetilcelulosa (hipromelosa) tiene una probable menor eficacia que CMC, requiere instilaciones muy frecuentes y el efecto es duradero a mayor concentración [8].
- Los hidrogeles con ácido hialurónico producen mejoría en los síntomas subjetivos de xeroftalmia y de la queratoconjuntivitis. No produce citotoxicidad y tiene propiedades antioxidantes [6].

### Xerostomía:

Las medidas generales en el tratamiento de la xerostomía incluyen: mantener una adecuada hidratación, evitar bebidas azucaradas, evitar (o reducir) uso de fármacos xenogénico (antidepresivos tricíclicos, fenotiacinas, antihistamínicos, anticolinérgicos, morfina, fentanilo, tramadol), evitar café, alcohol, tabaco, ambientes cerrados, humidificar el ambiente en domicilio o lugar de trabajo, estimular la secreción salival con chicles o caramelos sin azúcares [2].

- La pilocarpina es un fármaco simpaticomimético que estimula los receptores M2 y M3 de las glándulas de secreción exocrina, en dosis de 20 mg/día, (5 mg cada 6 horas) produce un alivio significativo de la xerostomía y xeroftalmía. El efecto suele aparecer durante la primera hora y se mantiene alrededor de 3 horas [5].
- La cevimelina (agonista muscarínico M3) es útil para el manejo de ojo y boca secos. Estudios de cevimelina versus placebo muestran mejoría en xerostomía (66% vs 37%) y en xeroftalmia 39 % vs 24%). La cevimelina tiene un inicio más gradual y una vida media más larga en comparación con pilocarpina, lo que le confiere menos efectos adversos a una dosis de 1 cápsula de 30 mg cada 8 horas 30 minutos antes de los alimentos. [10].

Los AINES pueden mejorar el cuadro inflamatorio articular, pero debemos tener en cuenta que la disminución de las pepsinas gástricas y la resequeidad oral y esofágica pueden llegar a acentuar los efectos adversos de estos medicamentos en el aparato digestivo. El uso de la cloroquina a razón de 5 mg/kg/día ha sido útil en el tratamiento de las manifestaciones articulares, no así en las manifestaciones de resequeidad oral y ocular [3].

Los esteroides, el metotrexato, ciclofosfamida y la ciclosporina por vía oral o parenteral se reservan para complicaciones viscerales como la neumonitis intersticial, nefritis o afecciones del sistema nervioso central; en estos casos, la prednisona es la droga de elección en la mujer embarazada [7].

*Terapia Biológica para el tratamiento de manifestaciones de sequedad:*

No se recomienda el uso de Infliximab y Etanercept, para el tratamiento de manifestaciones de sequedad de mucosas en el SS debido a que no muestran diferencia significativa respecto al flujo salivar basal [2].

No se recomienda el uso de Rituximab debido a estudios descriptivos analíticos, con pobre tamaño de muestra, han sugerido la eficacia de Rituximab en manifestaciones sistémicas del SS., particularmente en el tratamiento del linfoma B asociado a SS, así como permitir una reducción significativa en el uso de corticoesteroides, sin embargo, es necesario desarrollar estudios clínicos controlados correctamente para documentar su eficiencia [5].

## 8. PRONÓSTICO

En general el SS tiene un pronóstico bueno; en pacientes que desarrollan problemas asociados con el SS, el pronóstico está más relacionado con el problema que tienen dichos órganos. La función lagrimal y salival tiende a estabilizarse, la presencia de anticuerpos SSA y/o asociación con hipocomplementemia indica una declinación en la función de estas glándulas. En relación con la mortalidad, ésta se encuentra incrementada cuando el SS está asociado a Lupus, Artritis reumatoide y Cirrosis biliar primaria [11] mientras que los pacientes con SS primario que no desarrollan alteraciones linfoproliferativas tienen una expectativa de vida normal [7].

## 9. COMPLICACIONES

El desarrollo de los linfomas en la población con SS surge como resultado de expansión clonal y transformación de células B dentro de la lesión inflamatoria, secundario a un estímulo antigénico crónico. Consiste en un continuum, donde las células B evolucionan a células malignas por un proceso antigénico que favorece la positividad de factor reumatoide, como también por acumulación de mutaciones involucradas en el crecimiento y proliferación celular [11].

La tasa de incidencia estandarizada para desarrollar neoplasia en general es de 1.42 IC 95% [2]. De acuerdo con el estudio de Kassan S y cols. Los pacientes con SS primario tienen 44 veces más riesgo de desarrollar linfoma que la población general. [12]. Y un riesgo 16 veces mayor de desarrollar linfoma no Hodgkin. [10].

El riesgo de Linfoma No Hodgking incrementa con el tiempo posterior al diagnóstico, clasificándose de la siguiente: 1-5 años: con una tasa de Incidencia de 6.4, de 6-10 años:11.1 y mayor a 10 años: un aumento de la tasa de hasta 20.8 forma [13].

Dentro de los Factores de Riesgo se encuentran Clínicos, Moleculares e Histológicos (Tabla 4) [13].



Factores de Riesgo para el Desarrollo de Linfoma en Pacientes con SS	
<b>Clínicos</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Agrandamiento recurrente de las parótidas.</li> <li>• Infección crónica por virus Hepatitis C, <i>Helicobacter pylori</i>, <i>Campylobacter jejuni</i>, <i>Borelia bugoferi</i></li> <li>• Puntuación &gt;5 en los Criterios de Clasificación del American College of Rheumatology (2012)</li> <li>• Presencia de macrófagos y células dendríticas en la biopsia de glándula salival</li> <li>• Neuropatía Periférica</li> <li>• Glomerulonefritis</li> <li>• Fenómeno de Raynaud</li> <li>• Esplenomegalia y/o linfoadenopatías</li> </ul>
<b>Moleculares</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Posibilidad de autoanticuerpos (FR, anti-SSA, anti-SSB)</li> <li>• Mutaciones germinales en la proteína 3 inducida por el Factor de Necrosis Tumoral alfa.</li> <li>• Linfopenia (Linfocitos T, CD4 disminuidos y/o neutropenia.</li> <li>• Niveles bajos de C4</li> <li>• Niveles elevados de IL-18</li> </ul>
<b>Histológicos</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Presencia de centros germinales ectópicos</li> <li>• &lt;3 agregados de células mononucleares que contengan al menos 50 células inflamatorias por 4mm<sup>2</sup> de tejido de glándula salival</li> <li>• Presencia de macrófagos y células dendríticas en la biopsia de glándula salival</li> </ul>

**Tabla 4.** Factores de Riesgo para el Desarrollo de Linfoma en Pacientes con SS [13].

Los linfomas asociados a SS son principalmente LNH de células B y de grado bajo o intermedio. Aproximadamente el 65% de los pacientes sufren de linfoma marginal extranodal de células B tipo MALT, Las otras dos histologías frecuentes son el linfoma difuso de células B grandes, que representa un 15% y los linfomas de células B nodales de zona marginal, afectando un 10% de los pacientes [12].

Se han desarrollado predictores histológicos para evaluar el riesgo de desarrollo de linfoma junto a los demás factores de riesgo clínicos y de laboratorio, varios estudios plantean como hipótesis que características histológicas específicas podrían predecir la evolución de la enfermedad. El Focus score mayor a 1.6, y monoclonalidad en biopsia de glándula salival menor se han encontrado más frecuentemente en pacientes con SS asociado a LNH comparado con SS sin linfoma asociado [13].

## 10. CONCLUSIONES

El Síndrome de Sjögren es una enfermedad crónica autoinmune caracterizada por un infiltrado linfocitario a nivel de las glándulas exocrinas con predominio 9 a 1 en mujeres postmenopáusicas, lo que puede disfrazar el diagnóstico, ya que los síntomas se suelen asociar como efectos secundarios de la menopausia, sin embargo, ante datos clínicos glandulares y extraglandulares, se debe realizar una anamnesis adecuada, y la aplicación de los Criterios para la Clasificación del American College of Rheumatology (2015) con 4 o más puntos se diagnóstica esta enfermedad. Es importante que ante su diagnóstico se derive a un Segundo Nivel para un manejo y seguimiento oportuno. El SS y su asociación establecida con los desórdenes linfoproliferativos constituye un factor de suma relevancia para el desarrollo de padecer algún tipo de Linfoma.

## REFERENCIAS

- [1] Ordoñez-G R, Barazueta-B M. Síndrome de Sjögren. Rev Científica de Investigación Actualización de Mundo de Ciencias. Ecuador. 2019; 3(2):2-18.
- [2] Nieto-González JC, Monteagudo-Sáez I, Serrano-Benavente B. Síndrome de Sjögren. Protoc diagn ter pediatr. Servicio de Reumatología. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid. España. 2020;2:187-194
- [3] Romiã-CV, Talarico R, Scire-A C. Sjögren's syndrome: state of the art on clinical practice guidelines. Rheumatic and Musculoskeletal Diseases. European; 2018;4(1):12-19.
- [4] Guía de Práctica Clínica. Abordaje diagnóstico, tratamiento y seguimiento del Síndrome de Sjögren primario. México: Instituto Mexicano del Seguro Social, 2011; 1-70.
- [5] Prevalencia de enfermedades reumáticas en población adulta en España. Seoane-Mato D, Sánchez-Piedra C, Silva-Fernández L. Rev Reumatol Clin. España. 2019; 15 (2):90-96.
- [6] Ruiz Gutiérrez L, Pérez Gómez A, Pretel Ruiz P, Barrio-Nogal L. Actualización del Síndrome de Sjögren. Rev Servicio de Enfermedades del Sistema Inmune. Hospital Universitario Príncipe de Asturias. Alcalá de Henares. Madrid. España. 2017; 12 (28): 1639-1644.
- [7] Alvarez-R N, Sang-P H, Diaz-C P. Eficacia de belimumab en el síndrome de Sjögren primaria: una revisión sistemática. Rev. Reumatología Clínica. Sociedad Española de Reumatología. México. 2021;17(2):170-174
- [8] Reyes-Jaraba C, Pájaro- Galvis N, Vergara-Serpa O. Síndrome de Sjögren: epidemiología y manifestaciones clínicas. Revista Colombiana de Reumatología. Colombia. 2021; 30 (2): 112-127.
- [9] León-Céspedes C, Quesada-Aguilar C, Fuentes Alfaro F. Síndrome de Sjögren primario y su asociación con desórdenes linfoproliferativos. Revista Clínica HSJD. Costa Rica. 2020; 10(1): 28-35.
- [10] Domínguez-Carrillo L, Arellano-Aguilar G. Síndrome de Sjögren. Gaceta de Medicina Interna de Guanajuato. México. 2019; 2(32): 63-75.
- [11] Menéndez A, Gómez J, Escanlar E, et al. Clinical associations of anti-SSA/Ro60 and anti-Ro52/ TRIM21 antibodies: Diagnostic utility of their separate detection. Autoimmunity 2013; 46:32-36.
- [12] Kassin SS, Thomas TL, Moutsopoulos HM, et al. Increased risk of lymphoma in sicca syndrome. Ann Intern Med. Estados Unidos. 2014;89 (3):888-892.
- [13] Theander E, Henriksson G, Ljungberg O, et al. Lymphoma and other malignancies in primary Sjögren's syndrome: a cohort study on cancer incidence and lymphoma predictors. Ann Rheum Dis. Estados Unidos. 2006;65 (5):796-803

Correo autor: [sergio.fernandezm@imss.gob.mx](mailto:sergio.fernandezm@imss.gob.mx)