

# Sobre la dificultad de las definiciones en enfermedad intersticial en el síndrome de Sjögren

Fronteras en Medicina 2015;10(3):91-94

El síndrome de Sjögren (SS) es una enfermedad autoinmune sistémica caracterizada por la infiltración linfocítica de las glándulas exocrinas, especialmente las glándulas salivales y lacrimales. El término *síndrome sicca* es el resultado de ojos secos (xeroftalmia) y boca seca (xerostomía) secundaria a esta infiltración. Puede presentarse como una enfermedad primaria, llamada SS primario (pSS), o estar asociada con otras enfermedades reumáticas autoinmunes, en cuyo caso se llama SS secundario (sSS)<sup>1</sup>.

El consenso de expertos más reciente del *American College of Rheumatology* requiere al menos dos de los tres criterios siguientes: (1) suero positivo anti-SSA/Ro o anti-SSB/La o factor reumatoideo positivo y anticuerpos antinucleares (ANA) 1:320; (2) biopsia de glándulas salivares labiales mostrando sialoadenitis linfocítica focal con un *focus score* = 1 foco/4 mm<sup>2</sup>; (3) queratoconjuntivitis seca con un *score* de coloración ocular *score* 3 (suponiendo que el individuo no está actualmente usando diariamente gotas oftálmicas para el glaucoma y no haya tenido cirugía de córnea o cosmética de párpados en los últimos 5 años). Una historia de radioterapia de cabeza y cuello, infección por hepatitis C, síndrome de inmunodeficiencia adquirida, sarcoidosis, amiloidosis, síndrome injerto contra huésped y síndrome de inmunoglobulina G4 (IgG4) excluiría la participación en estudios de SS o ensayos terapéuticos debido a la interferencia que estas enfermedades pueden tener con los criterios diagnósticos o las características clínicas. Con estos criterios, la incidencia anual de SS es 5,1 por 100.000 habitantes, pero se estima que hasta un 50% de pacientes con pSS son actualmente no diagnosticados y hasta el 30% de los pacientes con otras enfermedades autoinmunes puede tener un sSS que no ha sido advertido<sup>2</sup>.

Vélez et al. publican un interesante estudio retrospectivo de casos y controles donde se incluyeron 374 pacientes con diagnóstico de síndrome de Sjögren incluidos en la base de datos del Grupo Argentino para el estudio del SS de la Sociedad Argentina de Reumatología (GESSAR). Los autores describen una frecuencia del EIP sorprendentemente baja del 6,41%.

La evaluación de la prevalencia del compromiso pulmonar en SS varía considerablemente debido a que los criterios de diagnóstico no están normatizados y, sobre todo, a que algunos estudios incluyen tanto pSS como sSS. La mayoría de los estudios publicados indican una prevalencia de alrededor del 9 a 12%; sin embargo, si se utilizan exámenes radiológicos, examen clínico general y pruebas de función pulmonar (PFT), la prevalencia aumenta hasta un 60%<sup>3</sup>.

Los pacientes que tienen enfermedad secundaria (sSS) son más propensos a tener compromiso pulmonar más severo, pero esto puede deberse simplemente a que las enfermedades primarias subyacentes también contribuyen a la patología pulmonar. Los factores de riesgo para enfermedad pulmonar en el Sjögren incluyen hipergammaglobulinemia, factor reumatoide positivo, linfopenia, presencia de anticuerpos anti Ro y anti-La, disminución de la capacidad vital forzada y volumen expiratorio forzado en 1 segundo, historia de tabaquismo, sexo masculino y avanzada edad de diagnóstico<sup>4,5</sup>. En el Sjögren secundario, las anormalidades pulmonares pueden atribuirse a la enfermedad reumática primaria subyacente, lo que hace difícil evaluar la relación entre sSS y enfermedad pulmonar. El estudio de Vélez et al. parece incluir solamente pacientes con pSS, pero aún para este grupo de pacientes la prevalencia encontrada es baja.

El estudio de Yazisiz et al.<sup>4</sup> se reportó una prevalencia de 11,4% de compromiso pulmonar en el pSS basado en los resultados de la TACAR. Estos hallazgos están en coincidencia con los de un estudio longitudinal de 19 pacientes con pSS que tenían función pulmonar (PFT) de prueba durante una mediana de seguimiento de 10 años<sup>6</sup>. En este último estudio, se encontró defecto ventilatorio restrictivo más frecuentemente en los pacientes con signos de laboratorio de actividad inmunológica tales como aumento de los niveles de proteínas séricas, IgG aumentada, tasa de eritrosedimentación o  $\beta$ 2-microglobulina aumentadas. Estos resultados de laboratorio también se asociaron con cambios intersticiales leves en la tomografía computarizada de alta resolución (TACAR). Estos 2 estudios son consistentes con un gran estudio retrospectivo de 343 pacientes con pSS y sSS, que demostró compromiso pulmonar en 31 pacientes (9%). La histología fue utilizada para confirmar la naturaleza de esta afectación pulmonar en aproximadamente el 50% de los pacientes. En el otro 50%, se utilizaron los estudios funcionales y por imágenes. En contraste, Constantopoulos et al.<sup>7</sup> comunicaron una prevalencia de compromiso pulmonar en 75% de los pacientes con pSS. Del mismo modo, Ufmann et al.<sup>8</sup> demostraron una prevalencia de manifestaciones pulmonares en el 65% de los pacientes con SSP, diagnosticados únicamente por los hallazgos de TACAR. Sin embargo, los hallazgos radiográficos anormales eran sobre todo sutiles y pueden no ser necesariamente atribuibles a pSS. La diferencia en los métodos utilizados para detectar el compromiso pulmonar es una de las razones para la amplia variabilidad en su prevalencia. El valor de la radiografía convencional en el diagnóstico de EPI es bajo, y la evaluación histológica, aunque es más específica, no siempre está disponible. Las características y el tamaño de la población en cada estudio (pacientes con pSS y sSS *vs.* pSS aislado), los métodos de toma de las imágenes, los criterios para definir la presencia de enfermedad intersticial y los criterios utilizados para el diagnóstico de SS también contribuyen a la enorme diferencia en la prevalencia del compromiso pulmonar publicada en diferentes series.

Esta extrema relevancia del diagnóstico por tomografía computarizada es una posible limitación de este estudio. Dado que no se indica quiénes ni con qué método describieron la presencia o ausencia de enfermedad intersticial, el tipo de equipo utilizado, el nivel de *expertise* de los radiólogos involucrados, el momento (antes o después de la publicación de los consensos y sus modificaciones) y otros detalles técnicos relevantes, cualquiera de estas variables puede haber modificado radicalmente la frecuencia de enfermedad intersticial comunicada por cada centro interviniente. La lectura centralizada o al menos mediante el chequeo de dos radiólogos o neumonólogos expertos en EIP en forma ciega es fundamental para la definición de la presencia y tipificación de enfermedad intersticial, ya sea para el manejo clínico o para definir la inclusión en ensayos clínicos. Aun para el hallazgo más claramente identificable de enfermedad intersticial, la panalización, ha sido repetidamente comunicado que el grado de acuerdo sobre la presencia de panalización entre diferentes observadores es apenas moderado. Este grado de desacuerdo se repite en diferentes contextos al punto de que no hubo diferencias significativas en los valores  $\kappa$  entre grupos definidos por especialidad o por región geográfica (prueba de Tukey-Kramer,  $P=0,38$  a  $>0,99$ ) en diferentes publicaciones. Watadani et al. comunicaron por ejemplo que hubo desacuerdo en la identificación de panal de abeja en el 29% de los casos<sup>9</sup>. Por las mismas razones, la TACAR no es capaz de realizar la predicción del diagnóstico histológico que los autores incluyen. Solamente la UIP tiene (potencialmente) un diagnóstico patognomónico por TACAR (y en no más del 50% de los casos) y los criterios para el mismo han variado desde el 2002 a la fecha<sup>10</sup>, por lo cual sería interesante determinar qué criterios fueron utilizados para decidir la presencia UIP y si esta era en todos los casos definitiva, tal como la define el consenso ATS/ERS 2011. En cuanto a las otras formas histológicas, básicamente COP y NSIP, la TAC (aún evaluada por expertos) no es capaz de predecir la histología<sup>11</sup>. Aun la presencia de vidrio esmerilado tiene solamente un 40% de especificidad para el diagnóstico de NSIP y hasta puede encontrarse en casos atípicos de UIP<sup>12</sup>.

Por esta razón, la forma correcta de comunicar los hallazgos tomográficos es la descripción de los mismos. Series previas han comunicado que los hallazgos más frecuentes son áreas con atenuación de vidrio esmerilado (92%), seguidas por pequeños nódulos subpleurales (78%), opacidades lineales no septales (75%), engrosamiento septal interlobular (55%), bronquiectasias (38%) y quistes (30%)<sup>13</sup>. En este sentido, es llamativo que en 24 pacientes no se haya encontrado ningún caso de LIP (o la descripción de imágenes quísticas compatibles con este proceso). En la literatura, bronquiectasias, quistes de paredes finas y pequeños nódulos pulmonares fueron comunicados en 46,2% de los pacientes<sup>14</sup>. En las series que incluyen anatomía patológica, la LIP ha sido comunicada entre 15 y 35% de los casos; y es la experiencia clínica de cualquier neumonólogo que, sin ser la más frecuente, la LIP es una afección presente en un

grupo importante de pacientes con Sjögren. Debido a la complejidad de las manifestaciones del pSS, las anomalías pulmonares no pueden ni deben ser diagnosticadas solamente en base a las características de las imágenes. Incluso cuando el patrón principal de la enfermedad es el de un tipo de neumonía intersticial, a menudo coexisten áreas de otros patrones de neumonía intersticial o anomalías de las vías respiratorias.

Es difícil (por razones similares) interpretar los hallazgos funcionales. Dado que no se informa el porcentaje de pacientes con disminución de la relación VEF1/CVF, no es posible determinar qué proporción de ese deterioro funcional fue secundario a enfermedad de la vía aérea. La enfermedad de la vía aérea por tomografía ha sido detectada entre 20 y 35%<sup>15</sup>. Los pacientes con enfermedad de la vía aérea en la TAC muestran perfiles predominantemente obstructivos (relación FEV1/FVC promedio  $69,7 \pm 12,7\%$ ), mientras que pacientes con EIP tenían perfiles predominantemente restrictivos o una capacidad pulmonar difusión disminuida (TLC promedio  $87,0 \pm 26,0$  vs.  $64,6 \pm 18,6\%$ , DLCO  $57,4 \pm 21,2$  vs.  $52,0 \pm 8,0\%$ ).

Por otra parte, la medición de la DLCO es la prueba biológica con mayor variabilidad en la medicina respiratoria, dado que hay múltiples factores técnicos, de la forma de realización del estudio, del tipo de equipo utilizado y del paciente que pueden modificar sus valores<sup>16</sup>. La complejidad del proceso de la medición de la DLCO explica que se pueda esperar que esta sea una prueba de considerable variabilidad. La magnitud de esta variabilidad entre distintos laboratorios es atribuible a variaciones en la técnica de la prueba (maniobras, tiempo, métodos de análisis de gases y técnicas computacionales de respiración). Si bien no ha sido claramente definida, varios autores han mostrado que es de magnitud marcada. Por ejemplo, Clausen et al.<sup>17</sup> comunicaron un coeficiente de variación interlaboratorios de 12,7% en comparación con 3,4% para la CVF. Wanger e Irvin<sup>18</sup>, estudiando a cinco personas en 13 laboratorios diferentes, demostraron que los valores individuales de DLCO variaban de 20,6 a 54,2 ml CO/min/mmHg. Agregado a ello, utilizar esquemas de cómputo de datos diferentes ha mostrado un gran impacto. Morris y Crapo<sup>19</sup> demostraron que la DLCO puede variar tanto como 41% sobre la sola base de la diferencia de la medición en métodos de cómputo diferentes. Por último, la amplia variabilidad en las ecuaciones de referencia afecta drásticamente los valores considerados normales y puede afectar significativamente la interpretación del estudio como normal o anormal y la magnitud de la caída de la DLCO<sup>20</sup>. Sin un acuerdo entre los laboratorios intervinientes para estandarizar la técnica de medición y sobre todo las ecuaciones de referencia utilizadas, los valores expresados en porcentaje no tienen ninguna comparabilidad posible.

El estudio de Vélez et al. muestra la utilidad de generar bases de datos con categorías predeterminadas y multiinstitucionales, especialmente para enfermedades de relativamente baja prevalencia como la enfermedad intersticial asociada a la enfermedad de Sjögren. Estos estudios son de inestimable valor para poder generar datos locales que pueden o no ser similares a los de otras poblaciones con otra composición étnica, como va siendo demostrable para múltiples enfermedades. Remarca también la importancia (tanto en la práctica clínica como en la epidemiología) del manejo multidisciplinario de estos pacientes ya que la enorme complejidad y las muchas variables involucradas en los aspectos funcionales y radiológicos incluyen múltiples especificidades técnicas que requieren una meticulosa discusión interdisciplinaria. Lamentablemente, la falta de estandarización por parte de neumonólogos y radiólogos sobre la forma de medir y definir la presencia de anomalías limita enormemente la interpretación de los datos obtenidos en este formidable esfuerzo de recolección de información multicéntrica.

Silvia Quadrelli  
Fundación Sanatorio Güemes - Hospital Británico de Buenos Aires

María Otaola  
Instituto de Rehabilitación Psicosfísica (IREP) - GCBA

Juan Carlos Spina  
Hospital Británico de Buenos Aires

## Bibliografía

1. Peri Y, Agmon-Levin N, Theodor E, Shoenfeld Y. Sjögren's syndrome, the old and the new. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2012;26(1):105–17.
2. Shiboski SC, Shiboski CH, Criswell LA, et al. 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 ;64(4):475–87.
3. Nannini C, Jebakumar AJ, Crowson CS, Ryu JH, Matteson EL. Primary Sjogren's syndrome 1976–2005 and associated interstitial lung disease: a population-based study of incidence and mortality. *BMJ Open* 2013 ;3(11):e003569.
4. Yazisiz V, Arslan G, Ozbudak IH, et al. Lung involvement in patients with primary Sjögren's syndrome: what are the predictors? *Rheumatol Int* 2010;30(10):1317–24.
5. Palm O, Garen T, Berge Enger T, et al. Clinical pulmonary involvement in primary Sjogren's syndrome: prevalence, quality of life and mortality--a retrospective study based on registry data. *Rheumatology (Oxford)* 2013;52(1):173–9.
6. Pertovaara M, Korpela M, Saarelainen S, et al. Long-term follow-up study of pulmonary findings in patients with primary Sjögren's syndrome. *Scand J Rheumatol* 2004;33(5):343–8.
7. Constantopoulos SH, Papadimitriou CS, Moutsopoulos HM. Respiratory manifestations in primary Sjögren's syndrome. A clinical, functional, and histologic study. *Chest* 1985;88(2):226–9.
8. Uffmann M, Kiener HP, Bankier AA, Baldt MM, Zontsich T, Herold CJ. Lung manifestation in asymptomatic patients with primary Sjögren syndrome: assessment with high resolution CT and pulmonary function tests. *J Thorac Imaging* 2001;16(4):282–9.
9. Watadani T, Sakai F, Johkoh T, et al. Interobserver variability in the CT assessment of honeycombing in the lungs. *Radiology* 2013;266(3):936–44.
10. Raghu G, Collard HR, Egan JJ, et al. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;183(6):788–824.
11. Sumikawa H, Johkoh T, Ichikado K, et al. Nonspecific interstitial pneumonia: histologic correlation with high-resolution CT in 29 patients. *Eur J Radiol* 2009 ;70(1):35–40.
12. Mink SN, Maycher B. Comparative manifestations and diagnostic accuracy of high-resolution computed tomography in usual interstitial pneumonia and nonspecific interstitial pneumonia. *Curr Opin Pulm Med* 2012;18(5):530–4.
13. Koyama M, Johkoh T, Honda O, et al. Pulmonary involvement in primary Sjögren's syndrome: spectrum of pulmonary abnormalities and computed tomography findings in 60 patients. *J Thorac Imaging* 2001;16(4):290–6.
14. Lohrmann C, Uhl M, Warnatz K, et al. High-resolution CT imaging of the lung for patients with primary Sjogren's syndrome. *Eur J Radiol* 2004;52(2):137–43.
15. Taouli B, Brauner MW, Mourey I, Lemouchi D, Grenier PA. Thin-section chest CT findings of primary Sjögren's syndrome: correlation with pulmonary function. *Eur Radiol* 2002;12(6):1504–11.
16. American Thoracic Society. Single-breath carbon monoxide diffusing capacity (transfer factor). Recommendations for a standard technique--1995 update. *Am J Respir Crit Care Med* 1995 ;152(6 Pt 1):2185–98.
17. American Lung Association 80th annual meeting; American Thoracic Society 79th annual meeting; Congress of Lung Association Staff 72nd annual meeting. May 20-23, 1984, Miami Beach. Abstracts. *Am Rev Respir Dis* 1984;129(4 Pt 2):A1–362.
18. Wanger J, Irvin C. Comparability of pulmonary function results from 13 laboratories in a metropolitan area. *Respir Care* 1991;36(12):1375–82.
19. Morris AH, Crapo RO. Standardization of computation of single-breath transfer factor. *Bull Eur Physiopathol Respir*;21(2):183–9.
20. Crapo RO, Gardner RM. DLCO reference equations: a perspective. *Am Rev Respir Dis* 1986;134(5):856.