

## CASOS CLÍNICOS

# Síndrome de Sjögren y gestación. A propósito de un caso

P.A. Doblas, I. Eguiluz, M.A. Barber, J.V. Hijano, G.M. Franco, C. Baena, T. Pérez-Reyes, E. López-Torres, E. Pérez de la Blanca y M. Abehsara

Departamento de Ginecología y Obstetricia. Hospital Materno-Infantil. Hospital Regional Carlos Haya. Málaga. España.

## SUMMARY

In this article we talk about Sjögren syndrome, an autoimmune disease of unknown aetiology, which has a diverse clinical presentation with no specific treatment, only symptomatic. We present the case of a pregnant woman with this disease diagnosed in childhood. She had a pregnancy that progressed without important complications, and the pre-existing clinical state was not exacerbated by pregnancy. The disease did not influence the development of the pregnancy.

## CASO CLÍNICO

Gestante de 27 años, con antecedentes personales de déficit de alfa-1-antitripsina con enfisema pulmonar, crisis epilépticas en la adolescencia tipo gran mal y que en la actualidad presenta algunos episodios de ausencia o *petit mal*. Diagnosticada por resonancia magnética nuclear de heterotopias cerebrales periventriculares y quiste cerebeloso.

A los 10 años de edad fue diagnosticada de síndrome de Sjögren (SS) primario, que debutó con tumefacción intermitente de glándulas parótidas, xerostomía, xeroftalmía, fenómenos de Raynaud, probable fotosensibilidad y leucotrombopenia, con biopsia de glándula salival compatible con este cuadro clínico.

Como antecedentes obstétricos presentó un aborto anterior que se complicó con una coagulación intravascular diseminada. También presentó un cuadro alérgico al realizarse una histerosalpingografía por una esterilidad primaria, catalogado posteriormente como alergia al contraste yodado.

La gestación cursó sin complicaciones y la paciente permanecía con episodios leves de queratoconjuntivi-

tis seca y xerostomía que respondían al tratamiento habitual sin mayores complicaciones. No se produjo modificación del curso de la enfermedad ni aparecieron complicaciones de carácter obstétrico. Permaneció todo el embarazo hasta la semana 34 en tratamiento con ácido acetilsalicílico a dosis de 75 mg/día. Los estrictos controles, analíticas y ecografías fueron normales durante toda la gestación.

En la semana 39 y 6 días de amenorrea se decideó ingresar para finalizar el embarazo mediante cesárea electiva, dados sus malos antecedentes obstétricos y personales y las malas condiciones obstétricas, ya que presentaba un cérvix valorado con un test de Bishop 0 y presentación podálica. Se realizó cesárea segmentaria transversa, y nació un varón de 3.090 g de peso y test de Apgar 9/10.

El postoperatorio cursó con un cuadro de atonía uterina que respondió a tratamiento enérgico con uteerotónicos, ergotínicos y oxitocina por vía parenteral. Posteriormente permaneció en la unidad de vigilancia intensiva, dándose de alta al 5.º día postoperatorio y remitiéndose al servicio de medicina interna para su control y seguimiento.

El neonato no presentó afección alguna y el estudio cardiológico realizado estuvo dentro de la normalidad.

## DISCUSIÓN

El SS es una enfermedad autoinmunitaria crónica de progresión lenta que se caracteriza por infiltración linfocitaria de las glándulas exocrinas, produciendo xerostomía y xeroftalmía. La enfermedad puede aparecer sola (SS primario) o asociada a otros procesos reumáticos autoinmunitarios (SS secundario), como son artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico (LES) o esclerodermia.

Aunque la etiología es desconocida, se ha propuesto que en la patogénesis de este síndrome aparecen factores hormonales, inmunológicos, virales y genéticos<sup>1-4</sup>.

Aceptado para su publicación el 31 de octubre de 2002.

La enfermedad afecta más bien a mujeres entre los 30 y 49 años. La predisposición inmunogenética al parecer interviene en alto grado en la incidencia del síndrome, y la frecuencia de los antígenos de histocompatibilidad HLA-B8, HLA-DRw3 y DRw52 es significativamente mayor en sujetos con SS primario.

Los dos fenómenos autoinmunitarios que se observan en el SS consisten en una infiltración linfocitaria de las glándulas exocrinas y una hiperactividad de los linfocitos B, que se manifiesta por los autoanticuerpos circulantes.

El suero de los pacientes con SS suele contener diversos autoanticuerpos dirigidos contra antígenos no organospecíficos como inmunoglobulinas (factor reumatoide) y antígenos nucleares y citoplasmáticos extraíbles (SSA/Ro, SSB/La)<sup>5</sup>.

Las manifestaciones clínicas más frecuentes son la disminución de la función lagrimal y de la glándula salival. El síndrome primario suele seguir una evolución lenta y benigna. Las manifestaciones iniciales pueden ser inespecíficas: artralgias, fatiga y fenómeno de Raynaud, y desde la aparición de los síntomas iniciales hasta la manifestación total de la enfermedad transcurren entre 8 y 10 años.

La presencia de anticuerpos anti SSA/Ro y anti SSB/La en el SS se asocia a un inicio precoz de la enfermedad, mayor duración de la misma, aumento de las glándulas salivales, infiltración linfocitaria grave de las glándulas salivales menores y algunas manifestaciones extraglandulares como linfadenopatía, púrpura y vasculitis.

Respecto a la xerostomía o sequedad bucal, produce dificultad para la deglución de los alimentos secos, sensación urente y aumento de las caries dentales. La mucosa bucal está seca, eritematosa y pegajosa, con atrofia de las papillas filiformes del dorso de la lengua, y no hay secreción de saliva por las glándulas mayores o es turbia. En la forma primaria es frecuente la hipertrofia parótidea o de otras glándulas salivales mayores, lo que es raro en las formas secundarias. Entre las pruebas diagnósticas se encuentran la sialometría, la sialografía y la gammagrafía. Todas tienen una elevada sensibilidad, pero no especificidad. La biopsia de las glándulas salivales menores del labio tiene mayor especificidad y confirma el infiltrado linfocitario focal<sup>6-9</sup>.

También se presentan manifestaciones oculares, como sequedad ocular con sensación de arena bajo los párpados, ardor, acumulación de bandas gruesas en la comisura interna, disminución de la secreción lagrimal, eritema, picor, cansancio ocular y fotosensibilidad. El diagnóstico se realiza con el estudio del flujo lagrimal con la prueba de Schirmer y la composición de la lágrima<sup>10</sup>.

Parece que también se produce una disminución de las secreciones de otras glándulas exocrinas, como el aparato respiratorio superior e inferior, con sequedad faríngea y traqueal, y del tracto gastrointestinal, con atrofia de la mucosa esofágica, gastritis atrófica y pancreatitis subclínica, así como dispareunia por sequedad de los genitales externos y sequedad de la piel.

En el 40% de individuos con síndrome primario hay crisis renales cuya manifestación clínica es una nefritis intersticial mínima que a veces culmina en acidosis tubular renal. Esta forma de nefropatía rara vez causa insuficiencia crónica, pero puede acompañarse de una disminución del 50% en el aclaramiento de la creatinina. También puede aparecer glomerulonefritis por inmunocomplejos, normalmente dentro de un cuadro de vasculitis sistémica<sup>11</sup>.

El 25% de los pacientes con SS primario presentan vasculitis, que suele asumir la forma de púrpura cutánea palpable o vasculitis por hipersensibilidad de extremidades inferiores. En el síndrome también puede surgir vasculitis grave sistémica dentro del marco de crioglobulinemia, y a veces ocasiona artritis, fiebre, erupciones cutáneas e infarto intestinal<sup>12</sup>. Los síndromes vasculíticos que aparecen en sujetos con SS suelen ser episódicos y no crónicos.

Se han descrito muy diversos problemas neurológicos, y los cuadros más comunes son polineuropatía sensitiva y mononeuritis múltiple. En la enfermedad se ha señalado afección del sistema nervioso central, que puede ser focal o difusa. También se ha señalado miositis proximal difusa<sup>13</sup>.

En los pulmones puede provocar neumonitis intersticial de escasa relevancia clínica. En dichos órganos pueden aparecer masas que a veces son de tipo infeccioso, inflamatorio o neoplásico.

Aproximadamente, el 10% de personas con SS presenta seudolinfoma, y este raro trastorno linfoproliferativo puede asumir la forma de linfadenopatía, agrandamiento de parótida o nódulos en pulmones.

La tiroiditis inmunitaria que se asemeja a la de Hashimoto es acompañante común del SS. Cerca del 50% de quienes lo sufren también muestran signos de hipotiroidismo bioquímico, y el 10% de los enfermos necesitan tratamiento con levotiroxina. El seguimiento con perteconetato-99 se ha demostrado muy útil para el seguimiento de las lesiones de tiroides<sup>14</sup>.

La embarazadas que tienen anticuerpos anti-SSA tienen un mayor riesgo de que sus hijos tengan defectos de la conducción cardíaca, por lo que estos embarazos deben vigilarse especialmente.

El diagnóstico se basa en la presencia de dos de las tres manifestaciones siguientes: queratoconjuntivitis

seca, xerostomía y artritis reumatoide u otros síndromes del tejido conjuntivo. No siempre se observa hipertrfia de las glándulas salivales o lagrimales<sup>15</sup>.

El SS es una enfermedad incurable. El tratamiento, que pretende aliviar los síntomas y la limitación del daño producido por los efectos de la xerostomía crónica y la queratoconjuntivis seca, consiste en sustituir las secreciones deficitarias.

La deficiencia lagrimal se corrige con líquidos, y hay diversos preparados oftálmicos, con metilcelulosa, tearisol, etc. A veces las lágrimas artificiales deben aplicarse incluso cada media hora. Si hay ulceración corneal se debe tapar el ojo con un parche y aplicar una pomada de ácido bórico. Hay que evitar los diuréticos, los antihipertensivos y los antidepresivos, porque aumentan la hipofunción lagrimal y salival. Para tratar la sequedad vaginal se aplican geles de ácido propiónico. La sequedad oral se trata con la ingesta abundante de líquidos, especialmente con las comidas, y a veces se utiliza bromhexina oral. La administración de hidroxicloroquina corrige parcialmente la hipergammaglobulinemia, reduce los anticuerpos IgG contra el antígeno La/SSB y la velocidad de sedimentación, y aumenta los niveles de hemoglobina.

Los glucocorticoides y otros inmunosupresores están indicados en el tratamiento de la afección sistémica, sobre todo renal o pulmonar grave, y si se comprueba la existencia de una vasculitis sistémica<sup>16</sup>.

Clásicamente el SS se ha asociado a resultados perinatales adversos, con complicaciones como abortos de repetición, preeclampsia, muerte fetal y cardiopatías fetales. Takaya et al<sup>17</sup> son partidarios de que el SS primario no modifica los resultados perinatales, y sólo produce efectos adversos sobre la gestación cuando es secundario a otras afecciones reumáticas, como el LES o el síndrome antifosfolípido (SAF). De hecho, su asociación con el SAF puede cursar con abortos de repetición y con riesgo de miocardiopatía y bloqueo cardíaco congénito<sup>18</sup>. Según Kikuchi et al<sup>19</sup>, cuando el SS se asocia a anticoagulante lúpico se produce un aumento del riesgo de cuadros tromboembólicos, de preeclampsia grave y de abortos de repetición. Las muertes fetales anteparto no son infrecuentes en pacientes con SS<sup>20</sup>. Julkunen et al<sup>21</sup> describen un 20% de muertes fetales asociadas al SS, directamente relacionadas con un alto nivel de anticuerpos anticardiolipinas circulantes, y muchas veces se da en pacientes asintomáticas sin diagnóstico previo de SS.

El manejo durante la gestación debe de ser riguroso, con estricto control y tratamiento si se precisa. Debe descartarse siempre la asociación con otras en-

fermedades reumáticas, así como la posibilidad de una afección cardíaca fetal. Deben tenerse presentes las posibles complicaciones tanto maternas como fetales. Es de sobra conocido el uso del ácido acetilsalicílico en el SS con asociación al SAF, para el tratamiento de los abortos recurrentes asociados a esta situación. Algunos autores describen el uso de esteroides sistémicos, prednisona<sup>16</sup>, durante el embarazo para el tratamiento de los abortos de repetición. Incluso se ha descrito el uso dexametasona y de plasmaféresis durante el embarazo<sup>18,20</sup>. En cuanto a la vía del parto, el asistente deberá guiarse únicamente por criterios obstétricos.

## RESUMEN

En este artículo hablamos del síndrome de Sjögren, enfermedad autoinmune de etiología desconocida que cursa con una clínica muy diversa y que no tiene tratamiento específico, sólo sintomático. Presentamos el caso de una paciente gestante con esta enfermedad que le fue diagnosticada en la infancia y que tuvo un embarazo que cursó sin mayores complicaciones. La clínica preexistente no se exacerbó en el curso del embarazo y la enfermedad no influyó en el desarrollo de la gestación.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Fox RI, Pearson G, Vaughman JH. Detection of Epstein-Barr virus-associated antigens and DNA in salivary gland biopsies from patients with Sjögren's syndrome. *J Immunol* 1989;137:3162-8.
2. Homo-Delarche F, Fitzpatrick F, Christeff N, Nunez EA, Bach JF, Dardenne M. Sex steroids, glucocorticoids, stress and autoimmunity. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1991;40:619-37.
3. Fox R, Saito I. Sjögren's syndrome: immunologic and neuroendocrine mechanisms. *Adv Exp Med Biol* 1994;350: 609-21.
4. Sullivan D. Possible mechanisms involved in reduced tear secretion in Sjögren's syndrome. En: Homma M, Sugai S, Tojo T, et al., editors. *Sjögren's syndrome. State of art*. Amsterdam: Kugler Press, 1994; p. 13-9.
5. Toda Ikuko MD. Autoantigens and Sjögren syndrome. *Cornea* 2002;2(Suppl 1):S13-S6.
6. Chisholm DM, Mason DK. Labial salivary gland biopsy in Sjögren's syndrome. *J Clin Pathol* 1968;21:656.
7. Greenspan JS, Daniels TE, Talal N, Sylvester RA. The histopathology of Sjögren's syndrome in labial salivary gland biopsies. *Oral Surg* 1974;37:217.
8. Vitali C, Moutsopoulos HM, Bombardieri S. The European Community Study Group on diagnostic criteria for Sjögren's syndrome: sensitivity and specificity of tests for ocular and oral involvement in Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis* 1994;53:637.

9. Tonami H, Higashi K, Matoba M, Yokota H, Yamamoto I, Sugai S. A comparative study between MR sialography and salivary gland scintigraphy in the diagnosis of Sjögren syndrome. *Journal of Computer Assisted Tomography* 2001; 25(2):262-8.
10. Friedlaender MH. Ocular manifestations of Sjögren's syndrome: keratoconjunctivitis sicca. *Rheum Dis Clin North Am* 1992;18:591-608.
11. Goules A, Masouridi S, Tzioufas AGI, John P, Skopouli A, Fotini N, et al. Clinically significant and biopsy-documented renal involvement in primary Sjögren syndrome. *Medicine* 2000;79(4):241-9.
12. Moutsopoulos HM. Sjögren's syndrome. En: Schumacher HR, Klippen JH, Koopman WJ, editors. *Primer of the Rheumatic Diseases*. 10th ed. Atlanta, Ga: Arthritis Foundation, 1993; p. 131-5.
13. Lafitte C. Neurological manifestations in Sjögren syndrome. *Archives of Neurology* 2000;57(11):1657-8.
14. Taura SI, Murat Y, Aung W, Ishida R, Zhang L, Hossain M, et al. Decreased thyroid uptake of Tc-99m pertechnetate in patients with advanced-stage Sjögren syndrome: evaluation using salivary gland scintigraphy. *Clinical Nuclear Medicine* 2002;27(4):265-9.
15. Vitali A, Bombardieri S, Moutopoulos HM, et al. Preliminary criteria for the classification of Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum* 1993;36:341-7.
16. Williams CS, Butler E, Roman G. Treatment of myelopathy in Sjögren syndrome with a combination of prednisone and cyclophosphamide. *Archives of Neurology* 2001;58(5): 815-9.
17. Yamada H, Kato EH, Ebina Y, Moriwaki M, Yamamoto R, Furuta I, et al. Fetal treatment of congenital heart block ascribed to anti-SSA antibody: case reports with observation of cardiohemodynamics and review of the literature. *Am J Reprod Immunol* 1999;42(4):226-32.
18. Feist E, Dorner T, Wagenmann A, Chaoui R, Rohde W, Burmester GR, et al. Successful therapeutic management of risk pregnancy in primary Sjögren syndrome with plasmapheresis and dexamethasone. *Z Rheumatol* 1996;55(2): 127-32.
19. Kikuchi A, Okai T, Taketani Y. Pulmonary embolism associated with Sjögren's syndrome in pregnancy. *J Obstet Gynaecol Res* 1996;22(5):421-3.
20. Arroyave CM, Puente Ledezma F, Montiel Amoroso G, Martinez Garcia AC. Myocardiopathy diagnosed in utero in a mother with SS-A antibodies treated with plasmapheresis. *Ginecol Obstet Mex* 1995;63:134-7.
21. Julkunen H, Kaaja R, Kurki P, Palosuo T, Friman C. Fetal outcome in women with primary Sjögren's syndrome. A retrospective case-control study. *Clin Exp Rheumatol* 1995; 13(1):65-71.