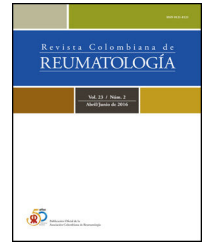




Revista Colombiana de REUMATOLOGÍA

www.elsevier.es/rcreuma



Investigación original

Síndrome de Sjögren primario: autoanticuerpos y su relación con las manifestaciones clínicas y la histología de las glándulas salivales menores



Carlos Agudelo-Cardona^a, Julián Naranjo-Millán^{b,*}, Julio Martínez-Echeverri^c, Natalia Prieto-Rayó^d, Nancy Barrera^e y Carlos Arteaga-Unigarro^f

^a Departamento de Reumatología, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia

^b Departamento de Reumatología, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Icesi, Cali, Colombia

^c Departamento de Medicina Interna, Escuela de Medicina, Universidad del Rosario – Fundación Cardioinfantil, Bogotá, Colombia

^d Departamento de Reumatología, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, Colombia

^e Departamento de Reumatología, Fundación Instituto de Reumatología Fernando Chalem, Bogotá, Colombia

^f Departamento de Reumatología, Hospital Universitario Mayor - Mederi, Bogotá, Colombia

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 22 de octubre de 2022

Aceptado el 14 de febrero de 2023

On-line el 9 de mayo de 2023

Palabras clave:

Síndrome de Sjögren

Autoanticuerpos

Glándulas salivales

Autoinmunidad

Histología

Glandular

Extraglandular

R E S U M E N

Introducción/Objetivo: Evaluar la asociación entre los autoanticuerpos con las manifestaciones clínicas (extraglandulares y glandulares) y los hallazgos histopatológicos de la biopsia de glándula salival menor en el síndrome de Sjögren primario (SSp).

Materiales y métodos: Estudio observacional, descriptivo, de corte transversal. Se incluyeron 47 pacientes con diagnóstico de síndrome de Sjögren primario por criterios ACR/EULAR 2016. Se hizo una encuesta presencial, así como una revisión de la historia clínica y la medición de los autoanticuerpos anti-Ro 52, anti-Ro 60, anti-La, anticuerpos antinucleares, factor reumatoide IgA, IgG e IgM y anti-alfa-fodrina IgA e IgG. Se hizo la caracterización de la población y el análisis de la asociación entre las características clínicas, los autoanticuerpos y la histopatología.

Resultados: Se encontró asociación de autoanticuerpos anti-alfa-fodrina IgA y anti-Ro 52 con el compromiso pulmonar ($p=0,014$ y $p=0,031$, respectivamente) y de los anticuerpos anti-La con manifestaciones hematológicas, específicamente leucopenia ($p=0,011$), linfopenia ($p=0,023$) y anemia ($p=0,09$). No se halló asociación entre los hallazgos histopatológicos de la biopsia de glándula salival menor y las manifestaciones extraglandulares.

Conclusiones: La activación de las células B, que se refleja en una mayor producción de autoanticuerpos, se relaciona con manifestaciones extraglandulares en el síndrome de Sjögren primario, las cuales se observan con mayor frecuencia en pacientes con diagnóstico más temprano.

© 2023 Asociación Colombiana de Reumatología. Publicado por Elsevier España, S.L.U.

Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: juliann.06@hotmail.com (J. Naranjo-Millán).

<https://doi.org/10.1016/j.rcreu.2023.02.014>

0121-8123/© 2023 Asociación Colombiana de Reumatología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Primary Sjögren's syndrome: Autoantibodies and their relationship to clinical manifestations and histology of minor salivary glands

A B S T R A C T

Keywords:

Sjögren's syndrome
Autoantibodies
Salivary glands
Autoimmunity
Histology
Glandular
Extraglandular

Introduction/Objective: To evaluate the association between autoantibodies with clinical manifestations (extraglandular and glandular) and histopathological findings of minor salivary gland biopsy in primary Sjögren's syndrome.

Materials and methods: Observational, descriptive, and cross-sectional study. Forty-seven patients with primary Sjögren's syndrome according to the ACR/EULAR 2016 criteria were included. A face-to-face survey, a review of medical records, and the measurement of autoantibodies anti-Ro 52, anti-Ro 60, anti-La, antinuclear antibodies, rheumatoid factor IgA, IgG and IgM, and anti-alpha fodrin IgA and IgG were done. Characterization of the population and analysis of the association between clinical characteristics, autoantibodies, and histopathology were performed.

Results: Association of anti-alpha fodrin IgA and anti-Ro 52 Ab was found with pulmonary involvement ($P = .014$ and $P = .031$ respectively) and anti-La antibodies with haematological manifestations, specifically leukopenia ($P = .011$), lymphopenia ($P = .023$), and anaemia ($P = .09$). We found no association between the histopathological findings of the minor salivary gland biopsy and extraglandular manifestations.

Conclusions: The activation of B cells, reflected in the increased production of autoantibodies, is related to extraglandular manifestations in primary Sjögren's syndrome, which is observed more frequently in patients with earlier diagnosis.

© 2023 Asociación Colombiana de Reumatología. Published by Elsevier España, S.L.U.
All rights reserved.

Introducción

El síndrome de Sjögren (SS) es una enfermedad autoinmune sistémica causada por infiltración linfocítica en las glándulas exocrinas, se asocia con anticuerpos circulantes por hiperactividad de los linfocitos B y se denomina SS primario (SSp) cuando no se presenta concomitantemente con otra enfermedad autoinmune^{1,2}.

En los estudios de prevalencia de las enfermedades reumatológicas en la población colombiana se ha estimado un rango entre 0,08% (IC 95%: 0,02-0,27%)³ y 0,12%⁴, similar a la prevalencia descrita en otros países de Latinoamérica como, por ejemplo, Brasil (0,17%; IC: 0,02-0,59)⁵.

El SSp afecta de manera especial a las mujeres, en la población colombiana la relación mujer:hombre aproximada es de 4,63:1, y en diferentes estudios se ha demostrado que la incidencia aumenta a partir de los 50 años^{4,6}.

El SSp presenta un espectro clínico amplio, desde la afección de un órgano específico, sobre todo las glándulas salivales, hasta el compromiso multisistémico que puede presentarse en el 30-40% de los casos. Las manifestaciones extraglandulares reflejan una actividad sistémica de la enfermedad y pueden presentarse en muchos órganos. Se ha descrito compromiso en los sistemas musculoesquelético, hematológico, vascular, pulmonar, renal, cutáneo y sistema nervioso central y periférico^{7,8}.

La identificación de marcadores para predecir la aparición de manifestaciones extraglandulares es de interés reciente, puesto que refleja los fenotipos del SSp con mayor gravedad de la enfermedad y mayor riesgo de morbilidad.

Diferentes estudios han abordado este tema, con resultados controvertidos, debido a la diferencia poblacional, el número de pacientes estudiados y los diferentes criterios de clasificación aplicados^{1,3,4}.

En este estudio se planteó evaluar la asociación entre los autoanticuerpos (Ac), las manifestaciones clínicas (extraglandulares y glandulares) y los hallazgos histopatológicos de la biopsia de glándula salival menor en el SSp. En nuestro conocimiento, este es el primer estudio de tales características en población latinoamericana.

Materiales y métodos

Se llevó a cabo un estudio observacional, analítico, transversal. Se incluyeron pacientes mayores de 18 años que asistieron a la Fundación Instituto de Reumatología e Inmunología Fernando Chalem, en Bogotá (Colombia), con diagnóstico de SSp, de acuerdo con los criterios de clasificación del American College of Rheumatology (ACR) / Liga Europea contra el Reumatismo (EULAR) de 2016, entre junio de 2018 y junio de 2019. Las biopsias de glándula salival menor se llevaron a cabo mediante la disección abierta descrita por Caporali et al.⁹. Se obtuvieron como mínimo 4 glándulas salivales menores con un tamaño mayor a 2 mm, según los criterios estandarizados de Fisher et al.¹⁰. Las muestras se fijaron y procesaron en parafina, se obtuvieron secciones de 4 µm, las cuales se tiñeron con hematoxilina y eosina. En cada sección se hizo la puntuación de los infiltrados linfocíticos, la cual fue reportada por los patólogos, de conformidad con la clasificación de Chisholm-Mason. Se tomaron como positivas

para sialoadenitis linfocítica focal las puntuaciones grado 3 y 4 del sistema de clasificación Chisholm-Mason¹¹.

Se excluyeron pacientes con otras enfermedades autoinmunes, pacientes que estuvieran participando en protocolos de investigación o que no asistieran para la toma de la muestra y el diligenciamiento de la encuesta sociodemográfica.

Se realizó la toma de la muestra serológica para procesamiento de Ac por la técnica de inmunofluorescencia indirecta para anticuerpos antinucleares (AAN) y mediante ensayo por inmunoadsorción ligado a enzimas o Elisa (por sus siglas en inglés) para factor reumatoide (FR) IgA, IgG e IgM, Ac antipéptidos citrulinados, anti-alfa-fodrina IgA e IgG, anti-Ro 60, anti-Ro-52, anti-La, anti-ADN, anti-histona, anti-Sm, anti-ribosomas, anti-SCL 70, anti-RNP, anti-M2 y anti-Ku. La medición de los autoanticuerpos y la biopsia de glándula salival menor fueron realizadas en diferentes momentos de la enfermedad del paciente.

La información sobre los pacientes se obtuvo mediante una encuesta presencial y la historia clínica electrónica. Se diligenciaron los datos sociodemográficos, las manifestaciones clínicas y los resultados histopatológicos de la biopsia de glándula salival menor.

Análisis estadístico

Se hicieron análisis univariados para describir la población estudiada. Las variables categóricas se analizaron por medio de frecuencias, en tanto que para las variables cuantitativas continuas se emplearon pruebas de normalidad, principalmente la de Kolmogorov-Smirnov. Los datos paramétricos se expresan como medias y desviación estándar (DE), mientras que los datos no paramétricos se describen como medianas y rangos intercuartílicos.

Se llevaron a cabo análisis bivariados para evaluar la asociación entre el grado de compromiso glandular y extraglandular, y la presencia de los autoanticuerpos. Se analizaron subgrupos según el sexo, la media de edad del diagnóstico y su relación con la presencia de autoanticuerpos. Debido a la mayor incidencia del SSy en pacientes > 50 años, se realizó un análisis de subgrupos y se comparó el perfil de anticuerpos en pacientes con diagnóstico temprano de la enfermedad (< 50 años) con el de aquellos con diagnóstico tardío (≥ 50 años).

Se hizo la prueba de χ^2 o prueba exacta de Fisher cuando la variable independiente fue dicotómica. Se consideró como significación estadística una $p < 0,05$. Todos los análisis se realizaron mediante el sistema operativo Stata/SE 14.0.

Consideraciones éticas

Los autores han obtenido el consentimiento informado por escrito de los pacientes o sujetos mencionados en el artículo. El autor correspondiente está en posesión de este documento.

La investigación cumple con la normativa vigente en investigación bioética y se obtuvo la autorización del comité de ética del Instituto de Reumatología Fernando Chalem.

Tabla 1 – Características sociodemográficas

Edad (años $\pm$ DE)	55,7 $\pm$ 13
Edad al momento del diagnóstico (años $\pm$ DE)	49,31 $\pm$ 11,11
Sexo femenino, n (%)	43 (91,49)
Sexo masculino, n (%)	4 (8,51)
Manifestaciones clínicas	
<i>Compromiso glandular (n.º / total n.º (%))</i>	
Compromiso ocular	41/47 (87,23)
Compromiso oral	36/47 (76,6)
<i>Compromiso extraglandular (n.º / total n.º (%))</i>	
Artritis	13/47 (27,66)
Sistema nervioso	2/47 (4,26)
Sistema nervioso central	1/2 (50)
Polineuropatía	1/2 (50)
Púrpura palpable	3/47 (6,38)
Nefropatía	2/47 (4,26)
Nefritis tubulointersticial	2/2 (100)
Pulmonar	5/47 (10,64)
Bronquiectasias	2/5 (40)
Neumonía intersticial linfóide	1/5 (20)
Nódulo pulmonar solitario	2/5 (40)
Hematológico	
Linfopenia	9/47 (19,15)
Leucopenia	13/47 (27,66)
Anemia	2/47 (4,26)
Gammapatía	16/47 (34,04)
Policlonal	8/16 (50)
Monoclonal	8/16 (50)
Biopsia glándula salival menor – Chisholm Mason (n.º / total n.º (%))	
Clase II	3/47 (6,38)
Clase III	27/47 (57,45)
Clase IV	17/47 (36,17)
Otras enfermedades asociadas	
Hipotiroidismo	9/47 (19,15)
Déficit vitamina D	8/47 (17,02)

DE: desviación estándar.

Resultados

Características demográficas y clínicas

De los 88 (N: 88) pacientes incluidos en el estudio, 41 fueron excluidos, por no firmar el consentimiento informado, no acudir a la toma de la muestra y el diligenciamiento de la encuesta sociodemográfica, o no haber contestado a las llamadas telefónicas o al correo electrónico.

El promedio de edad fue de 55,7 años (DE $\pm$ 13 años), y la edad en el diagnóstico de SSy tuvo una media de 49,3 años (DE $\pm$ 11,11). Un 91,49% de los pacientes (N = 43) fueron mujeres (tablas 1 y 2).

El compromiso glandular más frecuente fue el ocular, en un 87,23% (N = 41), seguido del compromiso oral en un 76,6% (N = 36). Las manifestaciones extraglandulares se presentaron en un 72% de los pacientes. Las manifestaciones más frecuentes fueron las hematológicas, principalmente gammapatía policlonal (n = 16; 34%) y leucopenia (n = 13; 27,6%), seguidas del compromiso articular, en un 27,66% (n = 13). Los otros

Tabla 2 – Presencia y niveles de autoanticuerpos

Anticuerpo	Positivos, N, (%)	Mediana - rango IC
AAN	35/47 (74,5)	-
Moteado fino (AC-4 ^a)	30/35 (85,7)	-
Moteado grueso (AC-5 ^a)	3/35 (5,71)	-
Centrómero (AC-3 ^a)	1/35 (2,85)	-
Nucleolar homogéneo (AC-0 ^a)	1/35 (2,85)	-
Factor reumatoide IgA	24/47 (51,06)	19,4 ± 161,78
Factor reumatoide IgG	23/47 (48,94)	16,2 ± 67,48
Factor reumatoide IgM	23/47 (48,94)	19,5 ± 130,17
Anticuerpos antipéptido citrulinado cíclico (citrulina)	0/47	0,51 ± 0,57
Anti-alfa-fodrina IgA	9/47 (19,15%)	6,7 ± 6,5
Anti-alfa-fodrina IgG	4/47 (8,51%)	3 ± 3,9
Anti-Ro52	30/47 (63,83%)	300 ± 298,3
Anti-Ro60	24/47 (51,06%)	22 ± 205,1
Anti-La	11/47 (23,4%)	2,8 ± 12,7
Anti-ADN	0/47	-
Anti-histonas	0/47	-
Anti-Sm	0/47	-
Anti-PCNA	0/47	-
Anti-ribosoma	0/47	-
Anti-Scl 70	0/47	-
Anti-RNP	0/47	-
Anti-Jo1	0/47	-
Anti-Mi2	0/47	-

^a Nomenclatura y clasificación del Consenso Internacional sobre Patrones ANA (ICAP) en 2021.

sistemas comprometidos fueron: pulmonar (n=5; 10,64%), nervioso (n=2; 4,26%), cutáneo (n=3; 6,38%) y renal (n=2; 4,26%). Con respecto a la biopsia de glándula salival menor, el subtipo histológico más frecuente fue el grado III por clasificación de Chisholm Mason, en un 57,45% de los casos.

Al evaluar las comorbilidades, un 19,15% de los pacientes presentaba hipotiroidismo y un 17,02% déficit de vitamina D (tabla 1).

Presencia y niveles de anticuerpos

Los anticuerpos más frecuentemente positivos en la población fueron los AAN (74%), y de ellos el patrón más observado fue el moteado fino (N=35; 85,7%), seguido por el moteado grueso (N=3; 5,71%).

El subtipo de FR más prevalente fue el IgA (N=24; 51,6%) y el subtipo más frecuente de los anticuerpos anti-alfa-fodrina fue la IgA (N=9; 19,15%). El anticuerpo anti-Ro52 (N=30; 63,83%) se encontró con más frecuencia que el anti-Ro60 (N=24; 51,06%). Once pacientes (23,4%) presentaban anticuerpos anti-La positivos. Los anticuerpos anti-CCP, anti-ADN, anti-histonas, anti-Sm, anti-PCNA, anti-ribosoma, anti-Scl70, anti-RNP, anti-Jo1 y anti-Mi2 fueron negativos (tabla 2).

Las pacientes mujeres presentaron un mayor porcentaje de seropositividad para AAN (M=33, 77% vs. H=2, 50%), FR IgA (M=22, 51% vs. H=2, 50%), anti-Ro52 (M=28, 65,15% vs. H=2, 50%) y anti-La (M=11, 25,58%) (tabla 3).

Se llevó a cabo un análisis de subgrupos en pacientes con un diagnóstico temprano de la enfermedad (<50 años), y en ambos grupos se comparó el perfil de los anticuerpos. Los

Tabla 3 – Comparación perfil anticuerpos en hombres y mujeres

Anticuerpos	Hombres (4/47)	Mujeres (43/47)
Anticuerpos antinucleares (n=47)	2 (50%)	33 (77%)
Factor reumatoide IgA (n=47)	2 (50%)	22 (51%)
Factor reumatoide IgG (n=47)	2 (50%)	21 (48%)
Factor reumatoide IgM (n=47)	2 (50%)	21 (48%)
Anti-alfa-fodrina IgA (n=47)	1 (25%)	8 (18,6%)
Anti-alfa-fodrina IgG (n=47)	1 (25%)	3 (6,98%)
Anti-Ro52 (n=47)	2 (50%)	28 (65,15%)
Anti-Ro60 (n=47)	1 (25%)	23 (53,49%)
Anti-La (n=47)	0 (0%)	11 (25,58)

pacientes con un diagnóstico más temprano presentaron un mayor porcentaje en la positividad de todos los anticuerpos, excepto anticuerpos anti-alfa fodrina IgA. Los AAN (N=19; 90,1% vs. N=16; 61,5%) y los anticuerpos anti-Ro52 (N=17; 80,9% vs. N=13; 50%) fueron los únicos que presentaron una diferencia estadísticamente significativa al comparar ambos subgrupos (tabla 4).

Relación de autoanticuerpos con manifestaciones glandulares y extraglandulares

Entre los diferentes autoanticuerpos estudiados no se encontró asociación estadísticamente significativa con las manifestaciones glandulares; los anticuerpos con mayor frecuencia de positividad fueron los AAN, los anti-Ro52 y los anti-Ro60.

Con respecto al compromiso extraglandular, si bien la polineuropatía se relacionó de manera significativa con los anticuerpos anti-alfa-fodrina IgA (p=0,0378) e IgG (p=0,01), solo se encontró en un paciente del estudio. El compromiso pulmonar se asoció de manera significativa con los anticuerpos anti-alfa-fodrina IgA (p=0,014) y anti-Ro52 (p=0,031). El compromiso hematológico (linfopenia, leucopenia y anemia) se asoció significativamente con los anticuerpos anti-La (p<0,05). Según los criterios clasificatorios, se tomaron los resultados de biopsia Chisholm Mason III y IV como positivos (estos fueron positivos en 44 de 47 de pacientes), y se comparó con la clase II sin encontrar relación importante con la presencia de autoanticuerpos. Las otras manifestaciones extraglandulares no tuvieron asociación con los anticuerpos en la población estudiada (tabla 5).

Discusión

El SSP es una enfermedad autoinmune sistémica compleja, se ha descrito una prevalencia entre 0,01 y 0,6%, con una incidencia entre 1,1 y 5,3 casos por cada 100.000 habitantes¹². Las características de la enfermedad varían según el sexo (más frecuente en mujeres) y la etnia (mayor compromiso en población caucásica, pero diagnóstico más temprano en población

Tabla 4 – Perfil de los anticuerpos, diagnóstico antes y después de los 50 años

Anticuerpos	Diagnóstico del SSp		
	< 50 años (n = 21)	≥ 50 años (n = 26)	Valor de p
AAN	19 (90,1%)	16 (61,5%)	0,024
Factor reumatoide IgA	14 (66,6%)	10 (38,4%)	0,054
Factor reumatoide IgG	13 (61,9%)	10 (38%)	0,11
Factor reumatoide IgM	12 (57,14%)	11 (42,3%)	0,312
Anticuerpos alfa- fodrino IgA	3 (14,2%)	6 (23%)	0,44
Anticuerpos alfa-fodrino IgG	2 (9,5%)	2 (7,6%)	0,82
Anti-Ro 52	17 (80,9%)	13 (50%)	0,028
Anti-Ro 60	13 (61,9%)	11 (42,3%)	0,181
Anti-La	6 (28,5%)	5 (13,88%)	0,45

Tabla 5 – Relación de los autoanticuerpos con manifestaciones glandulares y extraglandulares

(N, %)	AAN (N = 35)	FR IgA (N = 24)	FR IgG (N = 23)	FR IgM (N = 23)	Anti-AF IgA (N = 9)	Anti-AF IgG (N = 4)	Anti-Ro52 (N = 30)	Anti-Ro60 (N = 24)	Anti-La (N = 11)
Ocular (N = 41)	31 (75,6)	22 (53,6)	21 (51,2)	20 (48,7)	8 (19,5)	3 (7,3)	27 (65,8)	22 (53,6)	10 (24,3)
Oral (N = 36)	27 (75)	19 (52,7)	19 (52,7)	18 (50,0)	8 (22)	3 (8,3)	22 (61,1)	19 (52,7)	9 (25,0)
Artritis (N = 13)	9 (69,2)	7 (53,8)	7 (53,8)	6 (46,1)	2 (15,3)	2 (15,3)	8 (61,5)	5 (38,4)	2 (15,3)
Neuropatía periférica (N = 1/47)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (100) *	1 (100) *	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Púrpura (N = 3)	2 (66,6)	2 (66,6)	2 (66,6)	2 (66,6)	0 (0%)	0 (0%)	2 (66,6)	2 (66,6)	1 (33,3)
Renal (N = 2)	2 (100)	1 (50)	1 (50)	1 (50)	1 (50)	0 (0)	2 (100)	1 (50)	1 (50)
Pulmonar (N = 5)	2 (40)	1 (20)	1 (20)	1 (20)	3 (60) *	0 (0)	1 (20) *	1 (20)	1 (20)
Linfopenia (N = 9)	7 (77,7)	5 (55,5)	5 (55,5)	4 (44,4)	1 (11,1)	0 (0)	7 (77,7)	6 (66,6)	5 (55,5) *
Leucopenia (N:13)	11 (84,6)	8 (61,5)	8 (61,5)	7 (53,8)	3 (23,0)	1 (7,6)	11 (84,6)	9 (69,2)	6 (46,1) *
Anemia (N = 2)	2 (100)	2 (100)	2 (100)	2 (100)	1 (50)	0 (0)	2 (100)	2 (100)	2 (100) *
Gammapatía (N = 16)	13 (81,2)	10 (62,5)	9 (56,2)	9 (56,3)	2 (12,5)	0 (0%)	13 (81,2)	11 (68,7)	5 (31,2)
BGS clase III y IV (n = 44)	32 (72,7)	22 (50)	21 (47,7)	21 (47,7)	9 (20,4)	4 (9,0)	28 (63,1)	22 (50)	10 (22,7)

AAN: anticuerpos antinucleares, FR: factor reumatoide, anti-AF: anticuerpos anti-alfa-fodrino BGS: biopsia glándula salival.

* Valores de p < 0,05.

negra)¹³. La mortalidad es mayor en hombres, y se ha relacionado con el compromiso extraglandular¹⁴⁻¹⁶.

El presente estudio caracterizó a la población y evaluó la asociación entre las manifestaciones clínicas y la presencia de autoanticuerpos en el SSp. El promedio de edad al momento del diagnóstico de 49,3 años. La relación mujer:hombre fue de 11:1. En el estudio de Maciel et al., la edad promedio fue de 64,6 años, y la duración de la enfermedad promedio fue de 10 años¹⁷, con un 86% de mujeres. En las mujeres posmenopáusicas se presenta una rápida disminución de los niveles de estrógenos que conduce a una reducción de viabilidad de las células glandulares, muerte celular, liberación de autoantígenos, formación de autoanticuerpos y daño del órgano^{18,19}.

El 19,15% de los pacientes presentó hipotiroidismo y un 17,02% déficit de vitamina D. En nuestra cohorte no se realizó el estudio de la etiología del hipotiroidismo, por tanto, no se puede descartar un origen autoinmune. La clasificación de SS secundario se consideró inicialmente en pacientes con síntomas sicca y artritis reumatoide, pero fue ampliada posteriormente para incluir otras entidades autoinmunes sistémicas como el lupus eritematoso sistémico y la esclerosis sistémica. No es claro si se debe clasificar como SS secundario cuando se produce el solapamiento con enfermedades autoinmunes órgano-específicas como la tiroiditis autoinmune²⁰. El estudio de Dai et al. evaluó la presencia de

anticuerpos antitiroideos en pacientes con SS y encontró una positividad de 18,9% para anticuerpos antiperoxidasa y 25,6% para antitiroglobulina. Los pacientes con hipotiroidismo presentaban con mayor frecuencia autoanticuerpos, menores niveles de hemoglobina, aumento de reactantes de fase aguda y disminución de C4. Por lo mencionado, consideramos importante para futuros estudios la evaluación de la etiología del hipotiroidismo y determinar el valor de incluir a estos pacientes en el grupo SS secundario, debido a las diferencias en el curso clínico de la enfermedad²¹.

Las manifestaciones extraglandulares ocurren en aproximadamente un tercio de los pacientes, casi cualquier órgano puede verse afectado; las más frecuentes se han descrito en los sistemas musculoesquelético, gastrointestinal, pulmonar y hematológico²². El compromiso pulmonar, el hematológico y el neurológico se han visto relacionados con aumento de la mortalidad y disminución de la calidad de vida²³⁻²⁵.

El estudio de Zhao et al. reportó una prevalencia mayor (65,3%) en personas con más de una comorbilidad y mayor actividad de la enfermedad medida por ESSDAI²⁶.

Las manifestaciones hematológicas, que incluyen anemia, citopenias, gammapatías y trastornos linfoproliferativos, han reportado una frecuencia de 25-50% en el SSp, siendo la más frecuente la anemia crónica, seguida por la leucopenia²⁷. La gammapatía monoclonal o policlonal se ha reportado entre el

22 y el 49% en el SSp, y se considera un marcador directo de activación de linfocito B. Su presencia es un predictor de riesgo para neoplasias hematológicas^{28,29}.

En nuestro estudio, la manifestación hematológica más frecuente fue la gammapatía, la cual se halló en el 34% de los pacientes, de los cuales un 50% de presentó patrón monoclonal, en tanto que la leucopenia fue la segunda manifestación extraglandular más frecuente, con una frecuencia del 27,6%. Por su parte, la anemia fue la tercera manifestación hematológica más frecuente, al presentarse en el 4,26% de los pacientes. Aunque en otras cohortes la presencia de AAN, anti-Ro y anti-La se ha relacionado con un mayor riesgo de anemia³⁰, en nuestra cohorte no se encontró esta asociación.

El compromiso pulmonar relacionado con SSp se ha descrito entre el 11 y el 29% de los pacientes³¹, y al hacer una búsqueda activa con tomografía de tórax la prevalencia puede aumentar hasta un 70%³². El compromiso intersticial presenta una frecuencia del 20%, en tanto que la neumonía intersticial no específica es el patrón radiológico más comúnmente encontrado^{23,33}. En nuestro estudio, las manifestaciones pulmonares se presentaron con una frecuencia del 10%, y las más recurrentes fueron el nódulo pulmonar solitario, las bronquiectasias y la neumonía intersticial linfóide. Estos resultados fueron similares a los que se obtuvieron en las cohortes reportadas por Lohrman et al. y Gardiner^{34,35}.

Las manifestaciones del sistema nervioso se han descrito entre el 20 y el 25% de los pacientes con SSp, siendo la polineuropatía periférica, en especial la sensorial, la más frecuente³⁶. En la cohorte estudiada, el compromiso en el sistema nervioso fue menor que el reportado en otros estudios, se presentó en el 4,26% de los casos. Mientras que un 50% tuvo neuropatía periférica, otro 50% experimentó afectación en sistema nervioso central.

Las otras manifestaciones extraglandulares se encontraron en menos del 10% de los pacientes. El compromiso renal (nefropatía intersticial) se encontró en un 4%, y el cutáneo en un 6% de los casos. Estos últimos resultados concordaron con lo otras cohortes³⁷.

Los AAN, positivos en el 77% de los casos, fueron los más frecuentemente encontrados en nuestra población. Otras cohortes latinoamericanas estudiadas muestran una positividad promedio de 74%, mucho menor que la observada en el resto de las poblaciones. Los patrones más frecuentemente encontrados fueron moteado fino, moteado grueso, centrómero y nucleolar homogéneo (tabla 2)^{13,38}.

El FR fue positivo en el 50% de los pacientes, con una frecuencia similar entre hombres y mujeres. Estos resultados difieren de otras cohortes, que muestran una seropositividad mayor en hombres³⁹. Mientras que otros estudios han reportado asociación del isotipo del FR IgA con la xerostomía, la tasa de flujo salival no estimulado y los AAN^{40,41}, nuestro estudio no mostró asociación entre los isotipos de FR y las manifestaciones glandulares y extraglandulares.

Los anticuerpos anti-fodrina IgA e IgG fueron positivos en el 19,15% y en el 8,51% de los casos. Su utilidad se ha visto asociada como un marcador diagnóstico de baja sensibilidad y alta especificidad⁴² y se ha relacionado con mayor riesgo de parotiditis^{43,44}.

En nuestro estudio encontramos asociación de anticuerpos alfa-fodrina IgA ($p=0,0378$) e IgG ($p=0,01$) con el compromiso de sistema nervioso periférico (neuropatía), y de anticuerpos anti-alfa-fodrina IgA con compromiso pulmonar ($p=0,014$), sin embargo, por el bajo número de casos no se puede realizar una conclusión de aumento de riesgo.

Los autoanticuerpos anti-Ro52, positivos en el 63,8%, se asociaron con el compromiso pulmonar ($p=0,031$). Y los anticuerpos anti-La, positivos en el 23,4%, se asociaron con el compromiso hematológico (leucopenia ($p=0,011$), linfopenia ($p=0,023$) y anemia ($p=0,09$).

En el estudio de Menor Almagro et al., los anticuerpos anti-Ro52, anti-Ro60 y anti-La se relacionaron con hipergammaglobulinemia, hipocomplementemia y alopecia⁴⁵. Otros estudios han encontrado asociación entre anti-Ro60, polineuropatía, linfadenopatía, compromiso renal y miopatía; estas asociaciones no se observaron en nuestro estudio^{41,46,47}.

Los pacientes diagnosticados con SSp antes de los 50 años presentaron mayor carga de AAN, FR IgA y anti-Ro 52. Datos similares han sido reportado en otras cohortes, en las cuales la instauración temprana de síntomas (<35 años) se asoció con una mayor positividad de AAN, anti-Ro, anti-La y factor reumatoide^{39,40}.

Limitaciones

Se requieren estudios con mayor tamaño de muestra para afirmar con mayor seguridad los hallazgos encontrados, debido al reducido tamaño de la muestra de nuestra población. La clasificación del SSp no se realizó con el sistema de Focus score sugerido por los criterios ACR/EULAR 2016, consideramos importante para próximos estudios evaluar su realización con las manifestaciones extraglandulares y glandulares.

El hipotiroidismo fue frecuente, no se hicieron estudios de su etiología, pero no se puede descartar un origen autoinmune. Como se explicó, se desconoce si estos pacientes deben ser clasificados como SSp o SS secundario, como también su utilidad en la presentación clínica.

Conclusiones

Nuestro estudio indica que distintos perfiles de autoanticuerpos se relacionan con diferentes manifestaciones extraglandulares. La presencia de anticuerpos anti-La puede asociarse con manifestaciones hematológicas, en tanto que los anticuerpos anti-alfa-fodrina y anti-Ro 52 se relacionan con manifestaciones pulmonares. Además, los pacientes con diagnóstico más temprano presentan una mayor carga de autoanticuerpos. No encontramos una asociación de la biopsia de glándula salival menor con manifestaciones extraglandulares del SSp.

El estudio representa la mayor cohorte de SSp con el mayor número de autoanticuerpos medido en Colombia, sin embargo, se llevó a cabo en un único centro de referencia, por lo cual los resultados deben ser evaluados con estudios multicéntricos para una mayor representación poblacional. Se requieren estudios adicionales para comprender el papel

individual de cada uno de los anticuerpos en las manifestaciones extraglandulares.

Conflicto de intereses

Los kits para los autoanticuerpos fueron suministrados por el laboratorio AESKU GROUP. Los recursos necesarios para la toma de la muestra y el procesamiento de las muestras por parte del laboratorio clínico fueron financiados por el Instituto de Reumatología Fernando Chalem.

Agradecimientos

Agradecemos al laboratorio AESKU Group, en Colombia, la donación de los kits de autoanticuerpos, y al laboratorio de la Fundación Instituto de Reumatología e Inmunología Fernando Chalem, en Bogotá (Colombia), la toma y el procesamiento de las muestras.

BIBLIOGRAFÍA

1. Brito-Zerón P, Baldini C, Bootsma H, Bowman SJ, Jonsson R, Mariette X, et al. Sjögren syndrome. *Nat Rev Dis Primers*. 2016;2:16047, <http://dx.doi.org/10.1038/nrdp.2016.47>.
2. Shiboski CH, Shiboski SC, Seror R, Criswell LA, Labetoulle M, Lietman TM, 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;69:35-44, <http://dx.doi.org/10.1002/art.39859>.
3. Londoño J, Peláez Ballesteros I, Cuervo F, Angarita I, Giraldo R, Rueda JC, et al. Prevalencia de la enfermedad reumática en Colombia, según estrategia COPCORD-Asociación Colombiana de Reumatología. Estudio de prevalencia de enfermedad reumática en población colombiana mayor de 18 años. *Rev Colomb Reumatol*. 2018;25:245-6, <http://dx.doi.org/10.1016/j.rcreu.2018.08.003>.
4. Fernández-Ávila DG, Rincón-Riaño DN, Bernal-Macías S, Gutiérrez Dávila JM, Rosselli D. Prevalencia y características demográficas del síndrome de Sjögren en Colombia, según información del Sistema Integral de Información de la Protección Social. *Reumatol Clin*. 2020;16:286-9, <http://dx.doi.org/10.1016/j.reuma.2018.09.005>.
5. Valim V, Zandonade E, Pereira AM, de Brito Filho OH, Serrano EV, Musso C, et al. Primary Sjögren's syndrome prevalence in a major metropolitan area in Brazil. *Rev Bras Reumatol*. 2013;53:24-34.
6. Mariette X, Criswell LA. Primary Sjögren's syndrome. *N Engl J Med*. 2018;378:931-9, <http://dx.doi.org/10.1056/nejmcp1702514>.
7. Fox RI. Sjögren's syndrome. *Lancet*. 2005;366:321-31, [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)66990-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(05)66990-5).
8. Fox RI. Extraglandular manifestations of Sjögren's syndrome (SS): Dermatologic, arthritic, endocrine, pulmonary, cardiovascular, gastroenterology, renal, urology, and gynecologic manifestations. *Sjögren's Syndrome*. 2011:285-316, http://dx.doi.org/10.1007/978-1-60327-957-4_17.
9. Caporali R, Bonacci E, Epis O, Bobbio-Pallavicini F, Morbini P, Montecucco C. Safety and usefulness of minor salivary gland biopsy: Retrospective analysis of 502 procedures performed at a single center. *Arthritis Rheum*. 2008;59:714-20, <http://dx.doi.org/10.1002/art.23579>.
10. Fisher BA, Jonsson R, Daniels T, Bombardieri M, Brown RM, Morgan P, et al., Sjögren's Histopathology Workshop Group (appendix) from ESSENTIAL (EULAR Sjögren's Syndrome Study Group). Standardisation of labial salivary gland histopathology in clinical trials in primary Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis*. 2017;76:1161-8, <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-210448>.
11. Parra-Medina R, Polo JF, Rojas-Villarraga A. Interpretación de la biopsia de glándula salival menor en el síndrome de Sjögren. *Correlación clínico-patológica*. *Rev Colomb Reumatol*. 2020;27 Supl 2:82-9, <http://dx.doi.org/10.1016/j.rcreu.2020.05.008>.
12. Kvarnström M, Ottosson V, Nordmark B, Wahren-Herlenius M. Incident cases of primary Sjögren's syndrome during a 5-year period in Stockholm County: A descriptive study of the patients and their characteristics. *Scand J Rheumatol*. 2015;44:135-42, <http://dx.doi.org/10.3109/03009742.2014.931457>.
13. Brito-Zerón P, Acar-Denizli N, Zehner M, Rasmussen A, Seror R, Theander E, et al., EULAR-SS Task Force Big Data Consortium. Influence of geolocation and ethnicity on the phenotypic expression of primary Sjögren's syndrome at diagnosis in 8310 patients: A cross-sectional study from the Big Data Sjögren Project Consortium. *Ann Rheum Dis*. 2017;76:1042-50, <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-209952>.
14. Weng MY, Huang YT, Liu MF, Lu TH. Incidence and mortality of treated primary Sjögren's syndrome in Taiwan: A population-based study. *J Rheumatol*. 2011;38:706-8, <http://dx.doi.org/10.3899/jrheum.100883>.
15. Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, Kostov B, Sisó-Almirall A, Bosch X, Buss D, et al. Google-driven search for big data in autoimmune geoepidemiology: Analysis of 394,827 patients with systemic autoimmune diseases. *Autoimmun Rev*. 2015;14:670-9, <http://dx.doi.org/10.1016/j.autrev.2015.03.008>.
16. Jorkjend L. Prevalence of extraglandular manifestations in patients with primary Sjögren's syndrome in Southern Norway: A comparison to the literature. *Arch Rheumatol*. 2015;30:263-70, <http://dx.doi.org/10.5606/archrheumatol.2015.5450>.
17. Maciel G, Crowson CS, Matteson EL, Cornec D. Prevalence of primary Sjögren's syndrome in a US population-based cohort. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2017;69:1612-6, <http://dx.doi.org/10.1002/acr.2317313>.
18. Brandt JE, Priori R, Valesini G, Fairweather D. Sex differences in Sjögren's syndrome: A comprehensive review of immune mechanisms. *Biol Sex Differ*. 2015;6:19, <http://dx.doi.org/10.1186/s13293-015-0037-7>.
19. Manoussakis MN, Kapsogeorgou EK. The role of intrinsic epithelial activation in the pathogenesis of Sjögren's syndrome. *J Autoimmun*. 2010;35:219-24, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaut.2010.06.011>.
20. Mavragani CP, Moutsopoulos HM. Primary versus secondary Sjögren syndrome: Is it time to reconsider these terms? *J Rheumatol*. 2019;46:665-6, <http://dx.doi.org/10.3899/jrheum.180392>.
21. Dai M, Wang J, Huang Q. Clinical features and laboratory examination results of Sjögren's syndrome complicated with thyroid disorders: A retrospective analysis. *J Healthc Eng*. 2021, <http://dx.doi.org/10.1155/2021/2280070>, 2021:2280070.
22. Vivino FB. Sjögren's syndrome: Clinical aspects. *Clin Immunol*. 2017 Sep;182:48-54, <http://dx.doi.org/10.1016/j.clim.2017.04.005>.
23. Qian J, He C, Li Y, Peng L, Yang Y, Xu D, et al. Ten-year survival analysis of patients with primary Sjögren's syndrome in China: a national prospective cohort study. *Ther Adv*

- Musculoskelet Dis. 2021;13, <http://dx.doi.org/10.1177/1759720x211020179>.
24. Peredo RA, Beegle S. Sjogren's syndrome and pulmonary disease. *Adv Exp Med Biol.* 2021;1303:193-207, http://dx.doi.org/10.1007/978-3-030-63046-1_12.
 25. Lee AS, Scofield RH, Hammitt KM, Gupta N, Thomas DE, Moua T, et al., Consensus Expert Panel (CEP) Members. Consensus guidelines for evaluation and management of pulmonary disease in Sjögren's. *Chest.* 2021;159:683-98, <http://dx.doi.org/10.1016/j.chest.2020.10.011>.
 26. Zhao Y, Li Y, Wang L, Li XF, Huang CB, Wang GC, et al. Primary Sjögren syndrome in Han Chinese: Clinical and immunological characteristics of 483 patients. *Medicine (Baltimore).* 2015;94:e667, <http://dx.doi.org/10.1097/MD.0000000000000667>.
 27. Manganelli P, Fietta P, Quaini F. Hematologic manifestations of primary Sjögren's syndrome. *Clin Exp Rheumatol.* 2006;24:438-48.
 28. Tomi AL, Belkhir R, Nocturne G, Desmoulin F, Berge E, Pavy S, et al. Brief report: monoclonal gammopathy and risk of lymphoma and multiple myeloma in patients with primary Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheumatol.* 2016;68:1245-50, <http://dx.doi.org/10.1002/art.39534>.
 29. Radman I. Hematoloske promjene u upalnim reumatskim bolestima [Hematological abnormalities in rheumatic diseases]. *Reumatizam.* 2006;53:11-7. Croata.
 30. Bernard H, Rea C. Neonatal lupus presenting as a non-specific rash in primary care. *BMJ Case Rep.* 2020;13:e237463, <http://dx.doi.org/10.1136/bcr-2020-237463>.
 31. Ter Borg EJ, Risselada AP, Kelder JC. Relation of systemic autoantibodies to the number of extraglandular manifestations in primary Sjögren's Syndrome: A retrospective analysis of 65 patients in the Netherlands. *Semin Arthritis Rheum.* 2011;40:547-51, <http://dx.doi.org/10.1016/j.semarthrit.2010.07.006>.
 32. Gupta S, Ferrada MA, Hasni SA. Pulmonary Manifestations of Primary Sjögren's Syndrome: Underlying Immunological Mechanisms, Clinical Presentation, and Management. *Front Immunol.* 2019;10:1327. doi: 10.3389/fimmu.2019.01327.
 33. Luppi F, Sebastiani M, Silva M, Sverzellati N, Cavazza A, Salvarani C, et al. Interstitial lung disease in Sjögren's syndrome: A clinical review. *Clin Exp Rheumatol.* 2020;38 Supl 126:291-300.
 34. Lohrmann C, Uhl M, Warnatz K, Ghanem N, Kotter E, Schaefer O, et al. High-resolution CT imaging of the lung for patients with primary Sjogren's syndrome. *Eur J Radiol.* 2004;52:137-43, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejrad.2004.01.006>.
 35. Gardiner P. Primary Sjögren's syndrome. *Baillieres Clin Rheumatol.* 1993;7:59-77, [http://dx.doi.org/10.1016/s0950-3579\(05\)80268-7](http://dx.doi.org/10.1016/s0950-3579(05)80268-7).
 36. Fauchais AL, Magy L, Vidal E. Central and peripheral neurological complications of primary Sjögren's syndrome. *Presse Med.* 2012;41:e485-93, <http://dx.doi.org/10.1016/j.lpm.2012.06.002>.
 37. Seeliger T, Prenzler NK, Gingele S, Seeliger B, Körner S, Thiele T, et al. Neuro-Sjögren: Peripheral neuropathy with limb weakness in Sjögren's syndrome. *Front Immunol.* 2019;10:1600, <http://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2019.01600>.
 38. Chan EKL, von Mühlen CA, Fritzler MJ, Damoiseaux J, Infantino M, Klotz W, et al., ICAP Committee. The International Consensus on ANA Patterns (ICAP) in 2021-The 6th workshop and current perspectives. *J Appl Lab Med.* 2022;7:322-30, <http://dx.doi.org/10.1093/jalm/jfab140>.
 39. Ramos-Casals M, Solans R, Rosas J, Camps MT, Gil A, del Pino-Montes J, GEMESS Study Group. Primary Sjögren syndrome in Spain: clinical and immunologic expression in 1010 patients. *Medicine (Baltimore).* 2008;87:210-9, <http://dx.doi.org/10.1097/MD.0b013e318181e6af>.
 40. Lee KA, Kim KW, Kim BM, Won JY, Kim HA, Moon HW, et al. Clinical and diagnostic significance of serum immunoglobulin A rheumatoid factor in primary Sjogren's syndrome. *Clin Oral Investig.* 2019;23:1415-23, <http://dx.doi.org/10.1007/s00784-018-2545-4>.
 41. Durigan V, Secco A, Duarte V, Troitiño C, Catalan Pellet A, Mamani M, et al. Manifestaciones cutáneas extraglandulares en pacientes con síndrome de Sjögren primario. *Rev Colomb Reumatol.* 2018;25:79-84, <http://dx.doi.org/10.1016/j.rcreu.2018.03.004>.
 42. Hu Q, Wang D, Chen W. The accuracy of the anti-α-fodrin antibody test for diagnosis of Sjögren's syndrome: A meta-analysis. *Clin Biochem.* 2013;46:1372-6, <http://dx.doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2013.04.020>.
 43. Trier NH, Nielsen IØ, Friis T, Houen G, Theander E. Comparison of antibody assays for detection of autoantibodies to Ro 52, Ro 60 and La associated with primary Sjögren's syndrome. *J Immunol Methods.* 2016;433:44-50, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jim.2016.03.001>.
 44. Goëb V, Salle V, Duhaut P, Jouen F, Smail A, Ducroix JP, et al. Clinical significance of autoantibodies recognizing Sjögren's syndrome A (SSA), SSB, calpastatin and alpha-fodrin in primary Sjögren's syndrome. *Clin Exp Immunol.* 2007;148:281-7, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2249.2007.03337.x>.
 45. Menor Almagro R, Jurado Roger A, Rodríguez Gutiérrez FJ, Solís Díaz R, Cardiel MH, Salaberri Maestrojuan JJ. Asociación de los anticuerpos anti-Ro52, anti-Ro60 y anti-La con las características diagnósticas, clínicas y de laboratorio en un hospital de referencia en Jerez, España. *Reumatol Clin.* 2016;12:256-62.
 46. Urbanski G, Gury A, Jeannin P, Chevaller A, Lozac'h P, Reynier P, et al. Discordant predictions of extraglandular involvement in primary Sjögren's Syndrome according to the Anti-SSA/Ro60 antibodies detection assay in a cohort study. *J Clin Med.* 2022;11:242, <http://dx.doi.org/10.3390/jcm11010242>.
 47. Franceschini F, Cavazzana I. Anti-Ro/SSA and La/SSB antibodies. *Autoimmunity.* 2005;38:55-63, <http://dx.doi.org/10.1080/08916930400022954>.