

# Síndrome de Sjögren

Juan Carlos Nieto González, Indalecio Monteagudo Sáez, Belén Serrano Benavente  
Servicio de Reumatología. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid. España.

Nieto González JC, Monteagudo Sáez I, Serrano Benavente B. Síndrome de Sjögren. Protoc diagn ter pediatr. 2020;2:187-194.



SOCIEDAD ESPAÑOLA DE  
REUMATOLOGÍA PEDIÁTRICA

## RESUMEN

El síndrome de Sjögren juvenil (SSjuv) es una enfermedad autoinmune sistémica causada por la infiltración de linfocitos en las glándulas exocrinas que producen su inflamación (principalmente parotiditis) y su disfunción posterior (sequedad). La sintomatología inicial más frecuente del SSjuv es la parotiditis recurrente, pero los pacientes pueden presentar artritis o acidosis tubular renal entre otros síntomas menos frecuentes. La sequedad de ojos y boca, típica en la edad adulta, la presentan también la mayoría de los pacientes con SSjuv pero suele tardar años en aparecer. Los criterios de clasificación del SS en el adulto no son aplicables en la población infantil por su escasa sensibilidad, por lo que el diagnóstico se basa en descartar el origen infeccioso o tumoral del proceso junto con la detección de autoanticuerpos específicos (anticuerpos antinucleares, anti-Ro y anti-La) y de lesiones estructurales en las glándulas, mediante técnicas de imagen como la ecografía. La ecografía de glándulas salivares (submandibulares y parótidas) muestra lesiones ovaladas hipoecóicas (oscuras) dentro de un parénquima glandular heterogéneo, hallazgo muy específico del SS. Los linfomas son la complicación más grave del SS, menos frecuentes que en población adulta, pueden también aparecer en el SSjuv. El tratamiento con corticoides, especialmente en procesos agudos, y los fármacos inmunomoduladores como la hidroxicloroquina, ayudan a controlar la enfermedad.

**Palabras clave:** síndrome Sjögren juvenil; ecografía; autoanticuerpos.

## Sjögren syndrome

### ABSTRACT

Juvenile Sjögren's syndrome (jSS) is a systemic autoimmune disease caused by the infiltration of lymphocytes in the exocrine glands, which produces inflammation (mainly parotitis) and subsequent dysfunction (dryness). The most frequent symptom at onset of jSS is recurrent parotitis, but patients may present arthritis or renal tubular acidosis among other less frequent

symptoms. The dryness of the eyes and mouth characteristic of adult disease is also present in most patients with jSS, but usually takes years to develop. The SS classification used in adults are not applicable to children due to a low sensitivity, so the diagnosis is based on ruling out a malignant or infectious aetiology in addition to detection of specific autoantibodies (anti-nuclear antibodies, anti-Ro and anti-La) and structural lesions in the glands using imaging techniques such as ultrasound. Ultrasound examination of the salivary glands (submandibular and parotid glands) reveals hypoechoic (dark) oval lesions in a heterogeneous glandular parenchyma, a very specific finding of SS. Lymphoma is the most serious complication of SS and develops less frequently than in adult patients, although it can also occur in jSS. Treatment with corticosteroids, especially in cases of acute parotitis, and with immunomodulatory drugs such as hydroxychloroquine, help control the disease.

**Key words:** juvenile Sjögren syndrome; ultrasound; autoantibodies.

## 1. INTRODUCCIÓN

El síndrome de Sjögren (SS) es una enfermedad autoinmune sistémica que se caracteriza por la infiltración linfocitaria de las glándulas exocrinas produciendo una pérdida de su función y una sequedad generalizada. La primera descripción de esta enfermedad la realizó el oftalmólogo sueco Henrik Sjögren en forma de tesis doctoral en 1933<sup>1</sup>, y en población pediátrica debemos esperar hasta 1963 para encontrar la primera descripción de un caso<sup>2</sup>.

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 infra-diagnóstico potencial<sup>3</sup>. La detección de autoanticuerpos, la exclusión de otras causas víricas o tumorales y la realización de técnicas de imagen, en especial la ecografía, ayudan a mejorar el diagnóstico.

Podemos diferenciar entre aquellos pacientes que presentan un SS primario (SSp) con una sintomatología de sequedad y parotiditis predominante, y aquellos pacientes que cumplen criterios de otras enfermedades autoinmunes como el lupus eritematoso sistémico, que presentan un SS secundario (SSs), con una sintomatología mucho más variada.

## 2. EPIDEMIOLOGÍA

La información relacionada con el SSjuv se obtiene mediante la descripción de casos clínicos aislados y pequeñas series de casos<sup>4,9</sup>, lo que hace muy difícil establecer una incidencia o prevalencia adecuada. La frecuencia del SS en adultos varía entre el 0,5 y el 4,8%, mientras que se asume como una enfermedad rara en la infancia. El predominio femenino del SS del adulto se mantiene en niños y la edad de inicio media son los 10-12 años de edad. Por otro lado, la descripción de un SSs en la infancia es aún más excepcional que el SSjuv primario.

### 3. PATOGENIA

Se ha descrito la relación entre los haplotipos de HLA DRB1\*0301/DQA1\*0501/DQB1\*0201 con el SS y con la presencia de anticuerpos anti-Ro y anti-La. En un sujeto con una predisposición genética, se desencadena la desregulación del sistema inmune adaptativo tras un proceso externo, posiblemente una infección viral. El SS presenta un incremento de la proliferación e hiper-activación de los linfocitos T y de linfocitos B. Analíticamente es frecuente encontrar una linfopenia leve a expensas de linfocitos T, mientras que los linfocitos B se encuentran aumentados con expresión de CD5. Los linfocitos B y las células plasmáticas son las responsables de la síntesis de autoanticuerpos presentes en el SS como los anticuerpos antinucleares (positivos en el 70-90% de pacientes), los anticuerpos anti-Ro (75-90%) y anti-La (40%) y el factor reumatoide (50-60%).

La biopsia de glándulas salivar menor muestra un infiltrado difuso de linfocitos T CD4+ de forma predominante en el parénquima glandular con acúmulos linfocitarios denominados focos, produciendo en su conjunto una desestructuración de la arquitectura glandular. La presencia de al menos un foco linfocitario (biopsia positiva) es uno de los ítems más importantes de los criterios de clasificación de SS en adultos junto con la detección de autoanticuerpos.

### 4. MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El síntoma inicial más frecuente del SSjuv es la parotiditis recurrente, en torno al 60-70% de los pacientes comienzan así, mientras que los adultos presentan una parotiditis recurrente en solo un 20-25% de los casos a lo largo de

la evolución de la enfermedad. Sin embargo, en la edad adulta la sintomatología inicial más frecuente es la sequedad ocular y bucal, presente en más del 95% de los casos, siendo síntomas que aparecen muchos años después del debut de la enfermedad en la población infantil. En estudios multicéntricos más recientes, la presencia de xerostomía y xeroftalmia en la infancia se ha descrito en mayor medida a lo previamente conocido<sup>8</sup>; en torno a la mitad de los pacientes pediátricos la presentan, muchos de ellos de forma asintomática, y se va incrementando a lo largo de la evolución de la enfermedad.

#### 4.1. Parotiditis recurrente

La causa más frecuente de una parotiditis recurrente en población infantil no es el SSjuv, sino una infección viral, por lo que siempre se deberá excluir la presencia de infecciones; también debemos descartar una causa tumoral o la presencia de litiasis glandulares. Los corticoides y los antiinflamatorios no esteroideos son el tratamiento de elección en procesos agudos.

#### 4.2. Sequedad ocular y bucal

La xeroftalmia y la xerostomía son dos síntomas que se presentan raramente en la infancia y que aparecen con el tiempo de evolución de la enfermedad una vez que el parénquima glandular se ha ido destruyendo. La sensación de cuerpo extraño, la fotofobia y el dolor ocular son los síntomas principales de la sequedad ocular, mientras que la necesidad de beber agua de forma constante, la dificultad de tragar sin beber agua y el aumento de caries son algunos de los síntomas derivados de la sequedad bucal.

### 4.3. Otros síntomas

Aunque con una frecuencia muy inferior a los síntomas comentados, se han descrito múltiples síntomas relacionados con el SSjuv, desde artralgias y artritis asimétrica que obliga a un diagnóstico diferencial con la artritis idiopática juvenil, hasta la acidosis tubular renal, la manifestación renal más frecuente en el SSjuv. La afectación extra-glandular se presenta en la mitad de pacientes aproximadamente, siendo las artralgias y las adenopatías las más frecuentes.

## 5. DIAGNÓSTICO

El diagnóstico del SS se apoya en los criterios de clasificación desarrollados para población adulta<sup>10-13</sup>. Sin embargo, en los últimos años se han propuesto varios criterios sin que se haya establecido hasta el momento cuáles son los más adecuados (Tabla 1). Lamentablemente, su aplicación en población infantil se ha demostrado como poco sensible porque no incluyen manifestaciones frecuentes en la infancia (parotiditis) mientras que se da gran relevancia a síntomas que aparecen años después del inicio de la enfermedad (sequedad)<sup>14</sup>.

Los últimos criterios de clasificación propuestos, los criterios americanos y europeos de 2016, aplicables a pacientes adultos con síntomas de sequedad ocular o bucal, requieren de la presencia obligatoria de autoanticuerpos o de una biopsia de glándula salivar menor positiva. Además de la demostración objetiva de una alteración inmunológica, el paciente debe presentar al menos uno de los siguientes hallazgos: test de Schirmer menor de 5 mm o tinción corneal compatible con sequedad ocular en al menos un ojo o un flujo salival no estimulado menor de 0,1 mm/min. Estos criterios se han aplicado a una población con diagnóstico de SSjuv mostrando que menos de la mitad de los casos cumplen dichos criterios. Además, muchas de las exploraciones necesarias no se realizan de forma rutinaria en niños en todos los centros por necesitar sedación (biopsia de glándula salivar menor) o tener asociada radiación (gammagrafía salivar), lo que dificulta aún más la aplicación de estos criterios.

Houghton y colaboradores, aplicando los criterios de clasificación de los adultos a una población de pacientes con Sjögren juvenil y encontrando una sensibilidad muy baja, han propuesto incluir como un nuevo ítem la presencia de parotiditis recurrente, aumentando

**Tabla 1.** Criterios de clasificación del SS en el adulto. Se comparan los ítems que componen cada uno de los criterios de clasificación

	1993	2002	2012	2016
Xerostomía	Sí	Sí	Sí	NI
Xeroftalmia	Sí	Sí	Sí	NI
Sequedad ocular objetiva	Sí	Sí	Sí	NI
Sequedad bucal objetiva	Sí	Sí	No	NI
Autoinmunidad	Sí	Sí	Sí	Sí
Biopsia	Sí	Sí	Sí	Sí
Obligatorio biopsia o autoinmunidad	No	Sí	Sí	Sí

SS: síndrome de Sjögren; NI: no incluido.

la sensibilidad al 76%, sin embargo dicha propuesta no ha sido validada por el momento.

El diagnóstico actualmente se centra en la detección de autoanticuerpos y en la demostración de lesiones estructurales características en técnicas de imagen, especialmente en ecografía.

Los autoanticuerpos que se pueden presentar en el SSjuv son los anticuerpos antinucleares, los anticuerpos anti-Ro y los anticuerpos anti-La. Algunos pacientes presentan también positividad para factor reumatoide e hiper-gammaglobulinemia.

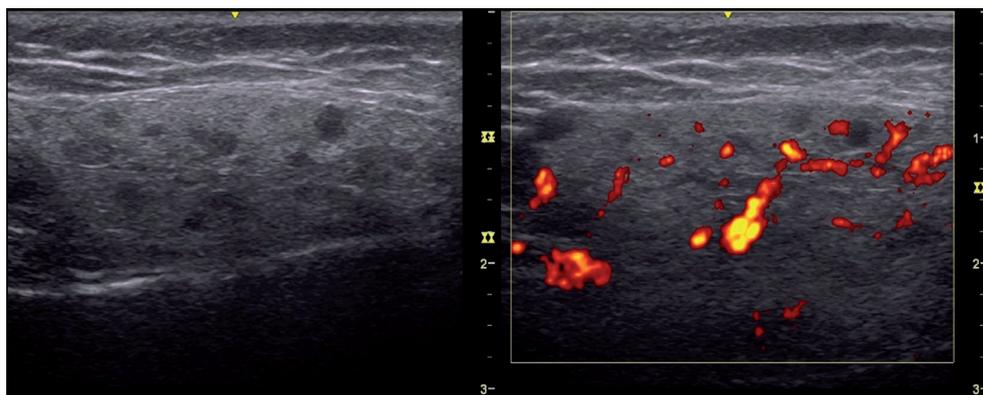
La ecografía es una técnica de imagen inocua para los pacientes, barata y no radiante, que permite evaluar la estructura del parénquima glandular (modo B o escala de grises) y la vascularización (modo Doppler) de las glándulas submandibulares y parótidas. La presencia de lesiones ovaladas hipocóicas (oscuras) y la desestructuración del parénquima glandular, son

muy sugestivas de un SS tanto en el adulto como en el niño. En niños con una parotiditis aguda relacionada con el SSjuv, podemos detectar lesiones ovaladas hipocóicas múltiples dentro del parénquima parotídeo y un aumento de la vascularización en modo Doppler<sup>9</sup> (Figura 1). En adultos se ha descrito la presencia de estas lesiones ecográficas características en un 60-70% de los pacientes con SS, primario o secundario. En población infantil la proporción de pacientes con lesiones ecográficas se ha descrito en una proporción mayor, llegando al 90% o superior<sup>15</sup>.

## 6. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

La causa más frecuente de parotiditis recurrente son las infecciones de origen viral, aunque también se han descrito con cierta frecuencia las parotiditis secundarias a infecciones del tracto respiratorio, infecciones bacterianas localizadas y a malformaciones anatómicas del conducto parotídeo o estenosis. Por supuesto no debemos olvidar que pese a ser poco

**Figura 1.** Ecografía de glándula parótida en longitudinal de una paciente con SSjuv y parotiditis activa que muestra en modo B o escala de grises (izquierda) imágenes hipocóicas ovaladas dentro del parénquima glandular y un aumento de vascularización en modo Doppler (derecha)



**SSjuv:** síndrome de Sjögren juvenil.

frecuente, el origen tumoral también puede expresarse como parotiditis recurrente. Una causa frecuente de parotiditis recurrente en niños es la parotiditis recurrente juvenil, proceso benigno que suele aparecer entre los 3-6 años, principalmente en varones, y desaparecer en la pubertad. El diagnóstico diferencial además de con el SS, debe hacerse con las inmunodeficiencias primarias y el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Dentro de las causas responsables de parotiditis recurrentes se debe tener en mente el origen autoinmune mediante el estudio de autoanticuerpos y el uso de técnicas de imagen en la evaluación glandular.

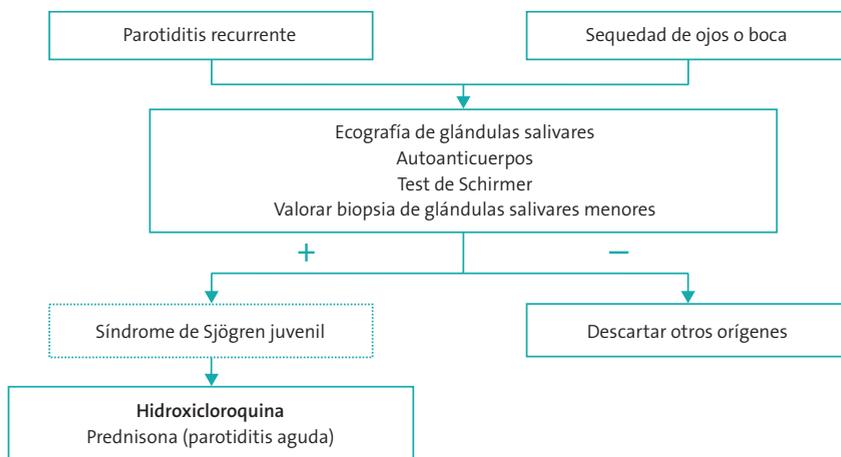
## 7. MANEJO

El manejo del SSjuv incluye tanto el diagnóstico de la enfermedad como el tratamiento más adecuado. El tratamiento sintomático es la medida principal en relación con los síntomas de sequedad ocular y bucal, con buena hidratación

mediante colirios, beber agua de forma frecuente y una buena higiene bucal. El tratamiento de la parotiditis aguda incluye los antiinflamatorios no esteroides y los corticoides sistémicos. En el tratamiento crónico del SSjuv se utiliza la hidroxicloroquina a dosis de 2-4 mg/kg diarios (no superar la dosis de 6,5 mg/kg/día en tratamientos largos), consiguiendo una disminución en la frecuencia de parotiditis.

La afectación extraglandular es excepcional en la edad infantil pero cuando aparece requiere tratamientos inmunosupresores. Los tratamientos disponibles para la afectación sistémica son los corticoides, la hidroxicloroquina, el metotrexato, la azatioprina y en algunos casos el rituximab. Es frecuente el uso de metotrexato como tratamiento de los síntomas articulares, especialmente si el paciente presenta artritis. No existe un algoritmo de diagnóstico ni de tratamiento aceptado internacionalmente, pero los autores proponen el siguiente en base a la literatura disponible y su propia experiencia (Figura 2).

Figura 2. Algoritmo de diagnóstico y tratamiento del SSjuv para >16 años



SSjuv: síndrome de Sjögren juvenil.

## 8. CONCLUSIONES

El SSjv es una enfermedad autoinmune sistémica que comienza con frecuencia con parotiditis recurrente de origen no infeccioso y en cuyo diagnóstico los criterios de clasificación aplicados en adultos no sirven. La xerostomía y la xeroftalmia aparecen en la mayoría de pacientes con SSjv tras años de enfermedad. El diagnóstico se basa en la detección de autoanticuerpos y de lesiones estructurales específicas de las glándulas salivares en técnicas de imagen.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Sjögren H. Zur kenntnis der keratoconjunctivitis sicca. *Acta Ophthalmol.* 1933;(Suppl 2):1-151.
2. Biasini GC, Acito P, Agostini U. A case of Sjogren's syndrome in a child. *Clin Pediatr (Bologna)*. 1963;45:47-58.
3. Firestein G, Budd R, Harris E, McInnes I, Ruddy S, Sergent J. Chapter 69. Sjögren's syndrome. *Kelley's textbook of Rheumatology*. 8.ª ed. Canadá: Saunders, Elsevier; 2009.
4. Tomiita M, Saito K, Kohno Y. The clinical features of Sjögren's syndrome in Japanese children. *Acta Paediatr Jpn.* 1997;39:268-72.
5. Chudwin DS, Daniels TE, Wara DW. Spectrum of Sjögren syndrome in children. *J Pediatr.* 1981;98:213-7.
6. Ostuni PA, Ianniello A, Sfriso P. Juvenile onset of primary Sjögren's syndrome: report of 10 cases. *Clin Exp Rheumatol.* 1996;14:689-93.
7. Cimaz R, Casadei A, Rose C. Primary Sjögren syndrome in the paediatric age: a multicentre survey. *Eur J Pediatr.* 2003;162:661-5.
8. De Souza TR, Silva IH, Carvalho AT, Gomes VB, Duarte AP, Leão JC, Gueiros LA. Juvenile Sjögren syndrome: distinctive age, unique findings. *Pediatr Dent.* 2012;34:427-30.
9. Nieto-González JC, Monteagudo I, Bello N, Martínez-Estupiñan L, Naredo E, Carreño L. Salivary gland ultrasound in children: a useful tool in the diagnosis of juvenile Sjögren's syndrome. *Clin Exp Rheumatol.* 2014;32:578-80.
10. Vitali C, Bombardieri S, Moutsopoulos HM, Balestrieri G, Bencivelli W, Bernstein RM, *et al.* Preliminary criteria for the classification of Sjögren's syndrome. Results of a prospective concerted action supported by the European Community. *Arthritis Rheum.* 1993;36:30-7.
11. Vitali C, Bombardieri S, Jonsson R, Moutsopoulos HM, Alexander EL, Carsons SE, *et al.* Classification criteria for Sjögren's syndrome: a revised version of the European criteria proposed by the American-European Consensus Group. *Ann Rheum Dis.* 2002;61:554-8.
12. Shiboski SC, Shiboski CH, Criswell L, Baer A, Challacombe S, Lanfranchi H, *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;64:475-87.
13. Shiboski CH, Shiboski SC, Seror R, Criswell LA, Labetoulle M, Lietman TM, *et al.* 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. *Ann Rheum Dis.* 2017;76:9-16.
14. Houghton K, Malleson P, Cabral D, Petty R, Tucker L. Primary Sjögren's syndrome in children and

adolescents: are proposed diagnostic criteria applicable? *J Rheumatol.* 2005;32:2225-32.

15. Hammenfors DS, Valim V, Bica BERG, Pasoto SG, Lilleby V, Nieto-González JC, *et al.* Juvenile

Sjögren's syndrome: clinical characteristics with focus on salivary gland ultrasonography. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2019 [en prensa].