



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO  
INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGÍA  
"DR. IGNACIO CHÁVEZ"**

**"MEDIADORES INFLAMATORIOS EN PACIENTES CON SÍNDROME DE  
SJÖGREN PRIMARIO CON Y SIN AFECCIÓN PULMONAR"**

**T E S I S**

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

**ESPECIALISTA EN REUMATOLOGÍA**

PRESENTA:

**DR. PEDRO JOSÉ ALBERTO RODRÍGUEZ HENRÍQUEZ**

DIRECTOR DE ENSEÑANZA

**DR. JOSÉ FERNANDO GUADALAJARA BOO**

ASESOR:

**DR. LUIS MANUEL AMEZCUA GUERRA**



MÉXICO, D. F.

AGOSTO 2008



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**Dr. Luis Manuel Amezcua Guerra**

**Asesor de tesis**

**Investigador en Ciencias Médicas**

**Departamentos de Inmunología y Reumatología**

**Instituto Nacional de Cardiología "Dr. Ignacio Chávez"**

**Dr. Manuel Martínez-Lavín**

**Médico Reumatólogo**

**Investigador en Ciencias Médicas**

**Jefe de Servicio**

**Departamento de Reumatología**

**Instituto Nacional de Cardiología "Dr. Ignacio Chávez"**

**DR. JOSE FERNANDO GUADALAJARA BOO**

**Director de enseñanza**

**Instituto Nacional de Cardiología "Dr. Ignacio Chávez"**

## **AGRADECIMIENTOS**

*Tesalonicenses 1 5:18*

*Efesios 6 6:1-3*

*A mi hermana quién ha estado más cerca de mí desde que estamos lejos*

*A todos aquellos que me permitieron llegar a este momento, que no es más que el  
inicio del largo y sinuoso camino.*

I. TÍTULO.....	5
II. MARCO TEÓRICO.....	6
III. JUSTIFICACIÓN.....	10
IV. OBJETIVO GENERAL.....	11
V. TIPO DE ESTUDIO.....	12
VI. MATERIAL Y MÉTODO.....	13
VII. RESULTADOS.....	15
VIII. DISCUSIÓN.....	18
IX. CONCLUSIONES.....	24
X. APÉNDICE.....	25
XI. REFERENCIAS.....	28

## II. TÍTULO

Mediadores inflamatorios en pacientes con Síndrome de Sjögren primario con y sin  
afección pulmonar

### III. MARCO TEÓRICO

El síndrome de Sjögren es una enfermedad autoinmune caracterizada por infiltración de células inflamatorias de las glándulas exocrinas con disfunción gradualmente progresiva. La enfermedad puede presentar una variedad de afección extraglandular como artritis y artropatía, afección renal (acidosis tubular renal), hepatitis autoinmune y diversos tipos de afección pulmonar<sup>(1)</sup>.

Generalmente se ha hecho la distinción entre el síndrome de Sjögren primario y secundario, siendo este último definido por la presencia inequívoca de otra enfermedad autoinmune sistémica del tejido conectivo. El curso de la enfermedad es generalmente progresivo, insidioso y con un considerable grado de síntomas molestos para los pacientes, destacando el “síndrome seco” que no es más que el conjunto de signos y síntomas oftalmológicos y orales relacionados a la pérdida de las secreciones naturales de las glándulas por la infiltración leucocitaria.

Los datos epidemiológicos de la enfermedad varían respecto a la población estudiada. Los valores estimados de la prevalencia varían dependiendo de factores demográficos y de los criterios utilizados para diagnosticar la enfermedad. Tomando en cuenta los últimos criterios del consenso americano-europeo del año 2002, se estima que la prevalencia de la enfermedad primaria es de 0.1% a 0.6%<sup>(2)</sup>. En centros de atención terciaria se ha estimado que un 2.5% de la población de pacientes con la enfermedad corresponden a la variante primaria del síndrome<sup>(3)</sup>. El 90% de los casos corresponden a mujeres, siendo la edad promedio de inicio de los 45 a 55 años<sup>(4)</sup>.

Las características genéticas del síndrome aún no se encuentran totalmente identificadas. Los genes del complejo mayor de histocompatibilidad de clase II se han relacionado a la gravedad de los síntomas y al curso de la enfermedad<sup>(6)</sup>. En varios estudios se ha



relacionado a los alelos HLA-DQ1/DQ2 con una enfermedad más agresiva y con una mayor producción de autoanticuerpos. Los autoanticuerpos más relacionados al síndrome, anti-Ro/SS-A y anti-La/SS-B, provocan en los pacientes una mayor incidencia de complicaciones extraglandulares y aumento de la infiltración linfocitaria glandular<sup>(7)</sup>. Estos autoanticuerpos son dirigidos contra complejos de ribonucleoproteínas que normalmente se encuentran protegidos del sistema inmune, lo que ha guiado la investigación hacia causas tales como apoptosis aumentada, infecciones virales y radiación ultravioleta como detonantes de la respuesta. Dentro de esta línea de investigación se han documentado anticuerpos contra fodrina hasta en un 64% de pacientes con la variedad primaria del síndrome. La fodrina es una proteína esencial en la conformación del citoesqueleto de las células eucarióticas y la presencia de estos anticuerpos podría relacionarse a la iniciación de la apoptosis en tejidos glandulares<sup>(8)</sup>; sin embargo, también se han detectado estos anticuerpos en otras enfermedades autoinmunes, lo cual hace pensar que no son específicos del síndrome.

Dentro de los posibles factores etiológicos de la enfermedad se menciona la asociación de diversos virus como detonantes de la respuesta inmune anormal. El virus de la hepatitis C (VHC) es el que aparece en mayor número de estudios relacionado a la enfermedad, con una prevalencia mayor que en cualquier otra enfermedad autoinmune<sup>(9)</sup>. La infección por VHC se acompaña de muchos hallazgos clínicos compatibles con el síndrome de Sjögren, esto influyó para que la infección por VHC sea considerada como un criterio de exclusión para el diagnóstico del síndrome según el consenso americano-europeo<sup>(10)</sup>. Otros virus que se han asociado son el virus de inmunodeficiencia humana (HIV) y el virus linfotrópico de células T humanas (HTLV) en algunas poblaciones.

El comportamiento de los linfocitos en el síndrome depende del compartimiento del organismo que se analice. En tejidos glandulares hay un predominio de linfocitos T, siendo la población de CD4<sup>+</sup> mayor en una relación de 3 a 1 a la población de CD8<sup>+</sup> <sup>(11)</sup>. En la circulación periférica hay una proliferación y actividad aumentada de los linfocitos B; esto se evidencia en las pruebas de laboratorio donde se encuentran niveles séricos aumentados de factor reumatoide y la presencia de los anticuerpos anti-Ro/SS-A y anti-La/SS-B <sup>(12)</sup> así como de inmunoglobulinas circulantes. La constante estimulación de las clonas autoreactivas de linfocitos B podría ser la causa del desarrollo de linfoma B, el cuál es la complicación mas temida del síndrome. Se ha estipulado que la activación anormal de este subtipo de linfocitos forma centros germinales en tejidos glandulares y esto se correlaciona con la gravedad de la enfermedad. Muchos factores de estimulación y adhesión están ligados a estos fenómenos entre los que destacan el factor activador de células B (BAFF por sus siglas en inglés) y la quimioquina CXCR5 <sup>(13)</sup>. Esta distribución particular de los linfocitos tiene impacto sobre el perfil de citoquinas y mediadores inflamatorios presentes en el suero de los pacientes. La presencia de algunas citoquinas en el suero de los pacientes se ha asociado con manifestaciones clínicas particulares. Algunos estudios han relacionado niveles aumentados de IL-6 e IL-10 con un mayor índice de infiltración linfocitaria en biopsias de glándulas salivales <sup>(14,15,16)</sup>. Subsecuentes estudios han relacionado niveles de citoquinas con otras entidades clínicas del síndrome tales como IL-2 con enfermedad articular y fenómeno de Raynaud e IL-6 con afección hepática <sup>(14)</sup>.

La afección pulmonar en el síndrome de Sjögren difiere en cuanto a prevalencia dependiendo del parámetro evaluado. Clínicamente el síntoma más común es tos seca, esto debido a la xerotráquea y al mal manejo de secreciones pulmonares; la tos se ha reportado hasta en un 40% de los pacientes <sup>(4)</sup>. En algunas series de pacientes con la variedad primaria

de la enfermedad se han encontrado diversas alteraciones en las pruebas de función respiratoria, siendo la más frecuente una disminución del flujo espiratorio máximo, lo cual podría reflejar un involucro importante de las vías aéreas pequeñas <sup>(17)</sup>. Algunos estudios que han evaluado el patrón histológico de los pacientes han aportado diversos resultados<sup>(19)</sup>. La lesión mas frecuente ha sido compatible con neumonía intersticial, la cual se acompaña de síntomas inespecíficos como disnea y tos <sup>(20)</sup>. A nivel radiológico, se ha encontrado un patrón de infiltrado pulmonar intersticial difuso y en tomografías de alta resolución, patrones que van desde engrosamiento de paredes bronquiales hasta patrones en vidrio despulido. Hasta la fecha no se ha detectado ningún patrón radiológico que se considere patognomónico de la enfermedad <sup>(20)</sup>. Contrario a otras enfermedades del tejido conectivo, la hipertensión arterial pulmonar primaria es un hallazgo extremadamente raro, contabilizándose en la literatura menos de 40 casos reportados; estos se han asociado a una mayor prevalencia de anticuerpos anti-Ro/SSA y de hipergammaglobulinemia<sup>(18)</sup>. Hay pocos estudios que hayan caracterizado el perfil de citoquinas en estos pacientes, aunque hay reportes que sugieren que IL-2 podría estar aumentada en este subgrupo <sup>(14)</sup>. Los pacientes con síntomas inequívocos de involucro pulmonar importante se estiman que son menos del 9% del total de pacientes con la variedad primaria del síndrome, siendo por lo tanto una de las características clínicas más raras.

### III. JUSTIFICACIÓN

El síndrome de Sjögren en su variedad primaria es una enfermedad con una baja prevalencia, aún en centros terciarios de atención. Dentro del espectro clínico de esta enfermedad, la afección pulmonar primaria es sumamente rara. No se conoce el perfil de citoquinas en este subgrupo de pacientes. La identificación de este perfil puede tener potenciales implicaciones pronósticas y terapéuticas.

#### IV. GOBJETIVO GENERAL

Caracterizar el perfil de citoquinas en pacientes con síndrome de Sjögren primario e identificar diferencias según la presencia o ausencia de involucro pulmonar.

## V. TIPO DE ESTUDIO

Estudio observacional, descriptivo, de corte transversal.

## VI. MATERIAL Y MÉTODO

- a) Universo: Pacientes con diagnóstico de síndrome de Sjögren provenientes de la consulta externa del departamento de Reumatología del Instituto Nacional de Cardiología.
- b) Criterios de inclusión: Diagnóstico de síndrome de Sjögren de acuerdo a los criterios de clasificación del Colegio Americano de Reumatología.
- c) Se obtuvo un consentimiento de informado verbal del paciente.
- d) Las variables clínicas y de laboratorio que se tomaron en cuenta para el estudio fueron: número de registro, edad, género, tiempo de evolución de la enfermedad, enfermedades asociadas, evidencia clínica y de laboratorio de afección pulmonar, determinación de anticuerpos antinucleares (inmunofluorescencia indirecta sobre células HEp-2), especificidad para anticuerpos extraíbles del núcleo (anti-Ro/SS-a, anti-La/SS-B, anti-RNP y anti-Sm) determinados por inmunoensayo enzimático (ELISA), anticuerpos contra ADN de doble cadena (inmunofluorescencia indirecta sobre *Crithidia luciliae*), cuantificación de factor reumatoide y proteína C reactiva por nefelometría, velocidad de sedimentación globular, química sanguínea, biometría hemática completa y medicación actual.
- e) Se obtuvieron 10 cc. de sangre venosa por punción periférica en vena antecubital; las muestras fueron centrifugadas a 3000 rpm. durante 15 minutos a 4° C. El suero se almacenó en alícuotas y se mantuvo en congelación a -70° C hasta su utilización.
- f) La cuantificación de las citoquinas IL-6, IL-4, IL-10, IL-17 e IFN $\gamma$  se realizó mediante inmunoensayo enzimático (R&D Systems).

- g) Estadística descriptiva: para las variables dimensionales se utilizaron promedios (tendencia central) y una desviación estándar (dispersión); para variables dicotómicas se utilizaron proporciones y porcentajes.
- h) Estadística inferencial: debido al número de pacientes por grupo, se asumió una distribución no paramétrica. Para evaluar diferencias entre variables dicotómicas se utilizó la prueba exacta de Fisher, mientras que entre variables dimensionales se utilizó la prueba de Mann-Whitney.
- i) Se fijó un valor  $<0.05$  para significancia estadística. Todos los análisis se realizaron a dos colas y fueron procesados en el paquete estadístico GraphPad Prism versión 4.0 (GraphPad Inc, San Diego, CA).



## VII. RESULTADOS

Se incluyeron un total de 21 pacientes que cumplieron los criterios de clasificación para el síndrome de Sjögren. La totalidad de los pacientes fueron mujeres, 16 de las pacientes no tenían datos de patología pulmonar concomitante (76%), mientras que 5 pacientes (24%) tenían patología pulmonar. Los tipos de enfermedad pulmonar fueron: 1 paciente con enfermedad restrictiva diagnosticada por espirometría, una con enfermedad restrictiva y enfermedad intersticial diagnosticada por tomografía axial computarizada, una con enfermedad restrictiva y fibrosis pulmonar diagnosticada por espirometría y tomografía axial computarizada, una con enfermedad bulosa diagnosticada por tomografía computarizada y una con enfermedad obstructiva diagnosticada por espirometría.

En el grupo de pacientes sin afección pulmonar se obtuvo una edad media de  $54.5 \pm 13.6$  años, comparado con  $47.6 \pm 19.1$  años en el otro grupo ( $p=0.2$ ). La media de evolución fue de  $4.4 \pm 2.5$  años en el grupo sin afección pulmonar y en el grupo con afección se encontró una media de  $6.8 \pm 4$  años ( $p=0.2$ ). El 90% de los pacientes estaban en tratamiento con cloroquina o hidroxicloroquina, mientras que un 19% de los pacientes tenían, además de antimaláricos, prednisona. La totalidad de los pacientes refirieron síntomas de síndrome seco, fuera boca u ojo seco; 12 de los 16 pacientes del grupo sin afección pulmonar y 4 de los 5 pacientes del grupo con afección pulmonar tenían evaluación oftalmológica objetiva de involucro ocular por la enfermedad; solamente en 5 pacientes de los 16 sin afección pulmonar se realizó una biopsia de glándula salival la cual resultó compatible con el diagnóstico; la totalidad de los pacientes del grupo con afección pulmonar tenían una biopsia reportada como positiva.

Se encontró evidencia objetiva de involucro funcional de glándulas salivales en 2 de las 21 pacientes, esto fue con una sialografía parotídea y una centellografía salival.

Cuando se analizó la prevalencia de anticuerpos antinucleares, en el grupo con afección pulmonar fue del 60% (3/5) y en el otro grupo de 68% (11/16),  $p=0.6$ . Al analizar las especificidades para antígenos extraíbles del núcleo, se encontró que las variedades anti-Ro/SS-A y anti-La/SS-B estaban presentes en 6 y 5 pacientes del grupo sin afección pulmonar, respectivamente; así como en una paciente del grupo con afección pulmonar ( $p=0.6$  y  $p=1$  respectivamente.). Al analizar la prevalencia del factor reumatoide, los resultados demostraron que en 7 de las 16 pacientes del grupo sin afección pulmonar este era positivo, comparado con la totalidad de las pacientes en el otro grupo ( 43% vs. 100%,  $p=0.045$ ). En las biometrías hemáticas se encontró una media de  $6537.5 \pm 1869.7$  vs.  $6960 \pm 1837.9$  leucocitos totales por  $\text{mm}^3$  ( $p=0.8$ ),  $4064.2 \pm 1410.1$  vs.  $4120 \pm 1500.6$  neutrófilos por  $\text{mm}^3$  ( $p=0.9$ ),  $1837.5 \pm 645.8$  vs.  $1970 \pm 484.2$  linfocitos por  $\text{mm}^3$  ( $p=0.6$ ),  $492.8 \pm 173$  vs.  $456 \pm 376.4$  monocitos por  $\text{mm}^3$  ( $p=0.4$ ),  $292.8 \pm 252.5$  vs.  $374 \pm 223.3$  eosinófilos por  $\text{mm}^3$  ( $p=0.3$ ),  $218\ 750 \pm 62\ 918.4$  vs.  $266\ 000 \pm 47\ 750.5$  plaquetas por  $\text{mm}^3$  ( $p=0.06$ ),  $14.11 \pm 0.91$  vs.  $14.26 \pm 1.41$  gramos de hemoglobina por dL ( $p=0.7$ ) en el grupo sin afección pulmonar y con afección pulmonar, respectivamente. Los resultados de la velocidad de sedimentación globular fueron de  $26.86 \pm 16.62$  y  $16.2 \pm 7.52$  mm/h en el grupo sin y con afección pulmonar, respectivamente; la proteína C reactiva tuvo una media de  $5.41 \pm 5.52$  y de  $6.3 \pm 5.40$  mg/L, respectivamente ( $p= 0.4$ ). Al analizar la creatinina sérica se obtuvo una media de  $0.99 \pm 0.26$  en el grupo sin afección pulmonar contra una media de  $0.69 \pm 0.17$  mg/dL en el otro grupo ( $p=0.035$ ).

En cuanto al análisis de citoquinas, se obtuvo con IL-17 una media de  $27.85 \pm 87.66$  pg/mL y de  $0.04 \pm 0.05$  pg/mL ( $p=0.83$ ) en el grupo sin afección pulmonar y con afección pulmonar, respectivamente. De la misma manera, para IL-10 las medias fueron de  $12.15 \pm 28.91$  pg/mL y  $24.18 \pm 54.06$  pg/mL, respectivamente ( $p=0.98$ ); para IL-6 los resultados fueron de  $3.03 \pm 6.35$  pg/mL y de  $9.35 \pm 11.27$  pg/mL ( $p=0.011$ ). No se detectaron concentraciones de IL-4 e IFN- $\gamma$  en ninguno de los dos grupos.

## VIII. DISCUSIÓN

El análisis de los dos grupos de pacientes estudiados no arroja diferencias significativas en cuanto a las características demográficas o clínicas. En este grupo de pacientes, la afección pulmonar (que se considera como una manifestación grave y poco frecuente) no estuvo relacionada al tiempo de evolución de la enfermedad o a la edad de los pacientes. Notamos también que la prevalencia de los anticuerpos antinucleares, la especificidad de estos, los valores de células de la línea blanca e inclusive los reactantes de fase aguda (velocidad de sedimentación globular y proteína C reactiva) no muestran una diferencia entre grupos. Algunos de estos datos parecieran ser contradictorios ya que se esperaría que los pacientes con una enfermedad más grave, y por ende con mayor presencia de manifestaciones extraglandulares, tuvieran por lo tanto cambios de consideración en los reactantes de fase aguda e inclusive en valores de linfocitos y leucocitos totales. Hay pocos estudios que analicen específicamente cohortes de pacientes con la variedad primaria del síndrome de Sjögren y que tengan cualquier tipo de afección pulmonar, los resultados encontrados de las características ya mencionadas no difieren de estas series<sup>(17)(18)</sup>, estos autores no encontraron datos que sugieran que la duración de la enfermedad, la edad de los pacientes, la prevalencia o intensidad del síndrome seco o de la enfermedad articular tengan algún tipo de relación con la presencia o gravedad de la afección pulmonar. De la misma manera tampoco se ha encontrado una relación directa entre la presencia o el tipo de autoanticuerpos de pacientes y el tipo de afección predominante en los pacientes. Esto contrasta con otras enfermedades autoinmunes, notablemente el lupus eritematoso sistémico, donde la presencia de un anticuerpo específico conlleva un riesgo aumentado de una afección en particular.

Los datos que encontramos en esta serie revelan que los pacientes con afección pulmonar tienen un nivel aumentado de IL-6 y una mayor frecuencia de factor reumatoide en suero. La IL-6 es una citoquina que actúa a nivel de la inmunidad innata y adaptativa, pero se ha relacionado más a la primera <sup>(21)</sup>. La IL-6 es producida principalmente por macrófagos, células endoteliales y linfocitos T y sus acciones se enfocan principalmente a la activación y proliferación de linfocitos B productores de anticuerpos así como a la síntesis hepática de proteínas de fase aguda. También se ha demostrado que puede estimular la producción de neutrófilos y por ende de manera indirecta la producción de factor de necrosis tumoral. Esta citoquina es clave en la iniciación y el mantenimiento de respuestas inflamatorias. Algunos estudios ya han descrito la presencia de IL-6 y su relación con el síndrome de Sjögren, inicialmente se describió su presencia en saliva de pacientes con la variante primaria del síndrome <sup>(22)</sup> e inclusive la disminución de sus niveles con algunos tratamientos, notablemente con hidroxiquina <sup>(23)</sup>. En posteriores estudios se relacionó esta citoquina a la gravedad de las lesiones histológicas de glándulas salivales, presencia de manifestaciones del sistema nervioso periférico e inversamente a la presencia de púrpura <sup>(24)</sup>. También se asoció a la presencia de crioglobulinemia y se sugirió que podría relacionarse a afección pulmonar <sup>(25)</sup>. Esta última asociación parecer ser lógica consecuencia de la actividad de IL-6. Estudios experimentales en el campo de la neumología demostraron la clara asociación de la expresión aumentada de IL-6 con cuadros de neumonía intersticial secundaria a diversas etiologías <sup>(26)</sup>. En el estudio de Yoshida y cols se demostró que los niveles aumentados de IL-6 inducían, en modelos murinos, un cuadro de neuropatía intersticial con predominio de alveolitis sin notables cambios de fibrosis en el parénquima pulmonar. Esto fue corroborado después en una cohorte de pacientes con

síndrome de Sjögren primario donde los niveles aumentados de IL-6 tenían relación con hallazgos pulmonares compatibles con alveolitis <sup>(24)</sup>. La importancia de nuestros hallazgos se basa en la diversa variedad de afecciones pulmonares de los pacientes, lo cual pudiera sugerir que no solo la alveolitis puede ser la manifestación pulmonar en los pacientes con el síndrome. También es de hacer notar que encontramos una clara diferencia en cuanto a los niveles séricos de los pacientes con y sin afección pulmonar de IL-6, el porqué unos pacientes desarrollan neumopatía no se puede explicar por las características demográficas ni por niveles de las otras citoquinas medidas, ya que ninguna alcanzó diferencias significativas. Los niveles elevados de IL-6 podrían ser indicadores pronósticos de la enfermedad así como un posible blanco terapéutico. En este estudio no medimos niveles de TNF, es probable que estos estuvieran elevados dada la relación que existe entre IL-6 y TNF. Esto ha sido sugerido por Szodoray y cols en un estudio similar al nuestro, en el cual los niveles aumentados de IL-6 se acompañaban de niveles similares de TNF, sin embargo no pudieron correlacionar claramente estos resultados con una variedad clínica específica o con la agresividad de la enfermedad <sup>(27)</sup>. Los niveles aumentados de IL-6 podrían explicar los resultados observados en los pacientes con afección pulmonar y los niveles positivos de factor reumatoide; el factor reumatoide se ha relacionado en el síndrome a gravedad de las manifestaciones tanto glandulares como extraglandulares así como a la presencia de autoanticuerpos <sup>(28)(29)</sup>. En este grupo de pacientes el tener factor reumatoide positivo confiere un riesgo aumentado de padecer neumopatía de cualquier tipo.

La ausencia de IL-17 en los pacientes pareciera ser paradójica ya que, bajo la estimulación de IL-6, un subgrupo de linfocitos T CD4<sup>+</sup> puede ser activado para diferenciarse en linfocitos Th17. IL-17 es una familia de citoquinas altamente

inflamatorias cuya patogenicidad ha quedado demostrada en diversas enfermedades autoinmunes, notablemente en la artritis reumatoide<sup>(30)</sup>. Por lo tanto, se esperaría que en pacientes con manifestaciones graves del síndrome de Sjögren esta citoquina estuviera aumentada. Se ha sugerido recientemente que el papel patogénico de IL-17 es de mayor importancia en etapas tempranas de la enfermedad. Nguyen y cols estudiaron un modelo murino de síndrome de Sjögren y encontraron que la expresión de IL-17 es prominente en etapas tempranas de la enfermedad y que en pacientes con algún tiempo de evolución no hay niveles significativos de IL-17 séricos ni salivales<sup>(31)</sup>. Estos resultados concuerdan con los nuestros debido al diseño transversal de nuestro estudio. Es posible también que hayan variaciones entre los niveles séricos de IL-17 y en este caso en los niveles en tejido pulmonar, se han reproducido datos similares en el estudio anteriormente citado. Los resultados obtenidos por nosotros en cuanto a los niveles de IFN- $\gamma$ , IL-4 e IL-10 se reproducen en otros estudios y no difieren en cuanto al perfil de citoquinas hasta ahora estudiado en la enfermedad<sup>(27)</sup>.

Con respecto a la diferencia significativa del nivel sérico de creatinina en los grupos de pacientes estudiados no hemos encontrado otros estudios que reproduzcan este hallazgo. La afección renal del síndrome de Sjögren es rara; se ha reportado en menos del 4% de los casos y generalmente es de poca gravedad<sup>(32)</sup>; la variedad más frecuente es la nefritis intersticial y en raros casos glomerulonefritis franca. Es posible que la gravedad de los casos con afección pulmonar tenga repercusiones en otros órganos, entre ellos el renal. Es necesario hacer estudios que intencionadamente busquen correlación entre afección renal y otras características del síndrome.

Por último nuestro estudio está limitado por el número de pacientes y por el diseño de corte transversal. Es importante correlacionar los niveles de interleuquinas en todas las

etapas de la evolución de la enfermedad, por lo que se deben de realizar estudios longitudinales para un mejor entendimiento del perfil de citoquinas del síndrome y su correlación clínica.



## IX. CONCLUSIONES

Los pacientes con síndrome de Sjögren y afección pulmonar tienen un perfil de citoquinas diferente a los pacientes que no tienen esta afección. El involucro pulmonar no parece tener relación con características tales como las demográficas, el tiempo de evolución o los anticuerpos antinucleares. Es posible que la presencia de factor reumatoide y niveles incrementados de IL-6 sean indicadores de riesgo para desarrollar neumopatía en estos pacientes.

X. APÉNDICE

Tabla No.1

Características generales de los pacientes

Características	Pacientes sin afección pulmonar	Pacientes con Afección pulmonar	<i>p</i>
Edad (años)	54.5 ± 13.6	47.6 ± 19.1	0.2
Tiempo de evolución (años)	4.4 +/- 2.5	6.8 +/- 4.0	0.2
Antimaláricos	15	5	
Glucocorticoides	2	2	
Otro inmunosupresor	0	1	
Factor reumatoide	7	5	0.045
Anticuerpos antinucleares	11	3	0.6
Leucocitos	6537.5 ± 1869.7	6960 ± 1837.9	0.8
Neutrófilos	4064.2 ± 1410.1	4120 ± 1500.6	0.9
Hemoglobina	14.1 ± 0.9	14.2 ± 1.4	0.7
Velocidad de sedimentación Globular	26.8 ± 16.6	16.2 ± 7.5	0.4
Proteína C reactiva	5.4 ± 5.5	6.3 ± 5.4	0.4
Creatinina sérica	0.99 ± 0.26	0.69 ± 0.17	0.035

Tabla No.2

Concentraciones de citocinas

	Grupo sin afección pulmonar	Grupo con afección pulmonar	<i>p</i>
IL-6 (pg/mL)	3.03 ± 6.35	9.35 ± 11.27	0.011
IL-10 (pg/mL)	12.15 ± 28.91	24.18 ± 54.06	0.96
IL-17 (pg/mL)	27.85 ± 87.66	0.04 ± 0.05	0.83

Criterios de clasificación del colegio americano de reumatología para el síndrome de

Sjögren

1\ Síntomas oculares

*Definición:* Respuesta afirmativa al menos a una de las siguientes preguntas

- a\ ¿Ha tenido sensación de resequead ocular de manera franca, diariamente al menos en los últimos 3 meses?
- b\ ¿Tiene de manera frecuente la sensación de tener arena en los ojos?
- c\ ¿Usa lágrimas artificiales más de 3 veces al día?

2\ Síntomas orales

*Definición:* Respuesta afirmativa al menos a una de las siguientes preguntas

- a\ ¿Ha tenido diariamente sensación de resequead bucal diariamente al menos durante los últimos 3 meses?
- b\ ¿Ha tenido de manera persistente o recurrente inflamación de glándulas salivales siendo adulto?
- c\ ¿Necesita frecuentemente tomar líquidos para deglutir alimentos?

3\ Signos oculares

*Definición:* Evidencia objetiva de afección ocular determinada por un resultado positivo en al menos una de las siguientes pruebas:

- a\ Prueba de Schirmer (< 5 mm en 5 minutos)

b\ Escala de rosa de bengala (-4 de acuerdo al sistema de clasificación van Bijsterveld)

#### 4\ Características histopatológicas

*Definición:* Escala de foco de al menos 1, foco siendo definido por la aglutinación de al menos 50 células mononucleares; escala de foco definida por el número de focos en 4 mm<sup>2</sup> de tejido glandular.

#### 5\ Involucro de glándulas salivales

*Definición:* Evidencia objetiva de afección de glándulas salivales por resultado positivo en al menos una de las siguientes 3 pruebas:

a\ Scintigrafía salival

b\ Sialografía parotídea

c\ Flujo salival no estimulado bajo (<1.5 mL en 15 minutos)

#### 6\ Autoanticuerpos

*Definición:* Presencia de al menos uno de los siguientes autoanticuerpos

a\ Anticuerpos contra los antígenos Ro/SS-A o La/SS-B

b\ Anticuerpos antinucleares

c\ Factor reumatoide

\* La presencia de al menos 4 de los 6 apartados anteriores es suficiente para clasificar a un paciente como síndrome de Sjögren primario.

## XI. REFERENCIAS

1. Daniels T. Sjögren's Syndrome. En: Klippel JH, Stone JH, Crofford L, White P, editores: Primer of the Rheumatic Diseases. New York: Springer Science; 2008 p 389-97.
2. Bowman SJ, Ibrahim G, Holmes G, Hamburger J, Ainsworth J. Estimating the prevalence among Caucasian women of primary Sjögren's syndrome in two general practices in Birmingham, UK. *Scand J Rheumatol.* 2004;33:39-43.
3. Sánchez-Guerrero J, Pérez-Dosal MR, Cárdenas-Velázquez F, Pérez-Reguera A, Celis-Aguilar A, Soto-Rojas E. et al. Prevalence of Sjögren's Syndrome in ambulatory patients according to the American-European consensus group criteria. *Rheumatology.* 2005;44:235-40.
4. Carsons S. Sjögren's Syndrome. En: Harris E, Budd R, editors: Kelley's Textbook of Rheumatology. Philadelphia: Elsevier; 2005 p 1105-24.
5. Bolstad AI, Jonson R. Genetics aspects of Sjögren's syndrome. *Arthritis Res Ther.* 2002; 4:353-60.
6. Ramos-Casals M., Font J. Primary Sjögren's syndrome: current and emergent aetiopathogenic concepts. *Rheumatology.* 2005;44:1354-67.
7. Nagaraju K., Cox A., Casciola-Rosen L., Rosen A. Novel fragments of the Sjögren's syndrome autoantigens alpha-fodrin and type 3 muscarinic acetylcholine receptor generated during cytotoxic lymphocyte granule-induced cell death. *Arthritis Rheum.* 2001;44: 2376-86.
8. Witte T, Matthias T, Arnett FC, Peter HH, Hartung K, Sachse C et al. IgA and IgG autoantibodies against alpha-fodrin as markers for Sjögren's syndrome. *J Rheumatol.* 2000; 27:2617-20.

9. Ramos-Casals M, García-Carrasco M, Zeron MP, Cervera R, Font J. Viral etiopathogenesis of Sjögren's syndrome: role of the hepatitis C virus. *Autoimmun Rev.* 2000; 1:238-43.
10. 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.
11. Adamson TC III, Fox RI, Frisman DM, Howell FV. Immunohistologic analysis of lymphoid infiltrates in primary Sjögren's syndrome patients. *J Immunol.* 1983; 130:203-8.
12. Mackay F, Groom JR, Tangye SG. An Important Role for B-cell Activation Factor and B Cells in the Pathogenesis of Sjögren's Syndrome. *Curr Opin Rheumatol.* 2007;19:406-13.
13. Amft J, Curnow SJ, Scheel-Toelner D, Devadas A, Oates J, Crocker J et al. Ectopic expression of the B cell-attracting chemokine BCA-1(CXCL13) on endothelial cells and within lymphoid follicles contributes to the establishment of germinal center-like structures in Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum.*2001;44:2633-41.
14. García-Carrasco M, Font J, Celvella X, Cervera R, Ramos-Casals M, Sisó A et al. Circulating levels of Th1/Th2 cytokines in patients with primary Sjögren's syndrome: Correlation with clinical and immunologic features. *Clin Exp Rheumatol.*2001;19:411-5.
15. Perrier S, Serre AF, Dubost JJ, Beaujon G, Plazonnet MP, Albuisson E et al. Increased serum levels of interleukin 10 in Sjögren's syndrome; correlation with increased IgG1. *J Rheumatol.* 2000; 27:935-9.
16. Tishler M, Yaron I, Shirazi I, Yossipov Y, Yaron M. Increased salivary interleukin-6 levels in patients with primary Sjögren's syndrome. *Rheumatol Int.* 1999; 18:125-7.

17. Papiris S, Maniati M, Constantopoulus S, Roussos C, Moutsopoulus H, Skopouli F. Lung involvement in primary Sjögren's syndrome is mainly related to the small airway disease. *Ann Rheum Dis.* 1999; 58:61-4.
18. Launay D, Hachulla E, Hattron PY, Jais X, Simmoneau G, Humbert M. Pulmonary arterial hypertension: A rare complication of primary Sjögren Syndrome. *Medicine.* 2007;86:299-315.
19. Constantopoulos SH, Papadimitriou CS, Moustopoulos HM. Respiratory manifestations in primary Sjogren´s syndrome: A clinical, functional and histologic study. *Chest.* 1985; 88:226-9.
20. Parambil J, Myers J, Lindell R, Matteson E, Lyu J. Interstitial Lung Disease in Primary Sjögren Syndrome. *Chest.* 2006;130:1489-96.
21. Abbas AK, Lichtman AW. Citocinas. En: Abbas AK Editor: *Inmunología celular y molecular.* Filadelfia: Elsevier; 2003 p 243-74.
22. Vucicevic V, Cikes N, Lukac J, Cekic-Arambasin A, Virag M, Bosnjak A. The significance of salivary and serum interleukin 6 and basic fibroblast growth factor levels in patients with Sjögren´s syndrome. *Coll Antropol.* 2004; 28: (Suppl2) S305-S311.
23. Tishler M, Yaron I, Shirazi I, Yaron M. Hydroxychloroquine treatment for primary Sjögren´s syndrome: its effect on salivary and serum inflammatory markers. *Ann Rheum Dis.* 1999; 58:253-6.
24. Hulkkonen J, Pertovaara M, Antonen J, Pasternack A, Hurme M. Elevated interleukin-6 plasma levels are regulated by the promoter region polymorphism of the IL6 gene in primary Sjögren´s syndrome and correlate with the clinical manifestations of the disease. *Rheumatology.* 2001; 40:656-61.



25. García-Carrasco M, Font J, Filella X, Cervera R, Ramos-Casals M, Sisó A et al. Circulating levels of Th1/Th2 cytokines in patients with primary Sjögren's syndrome: Correlation with clinical and immunological features. *Clin Exp Rheumatol*. 2001; 19:411-5.
26. Yoshida M, Sakuma J, Hayashi S, Abe K, Saito I, Harada S et al. A histologically distinctive interstitial pneumonia induced by overexpression of interleukin 6, transforming growth factor  $\beta$ 1, or platelet-derived growth factor B gene. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1995; 92: 9570-4.
27. Szodoray P, Alex P, Brun JG, Centola M, Jonsson R. Circulating cytokines in Primary Sjögren's syndrome determined by a multiplex cytokine array system. *Scand J Immunol*. 2004; 59:592-99.
28. Atkinson JC, Travis WD, Slocum L, Ebbs WL, Fox PC. Serum anti-SS-B/La and IgA rheumatoid factor are markers of salivary gland disease activity in primary Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum*. 1992; 35:1368-72.
29. Harley JB, Alexander EL, Bias WF, Fox OF, Provost TT, Reichlin M et al. Anti-Ro (SS-A) and Anti-La (SS-B) in patients with Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum*. 1986; 29:196-206.
30. Iwakura Y, Ishigame H. The IL-23/IL-17 axis in inflammation. *J Clin Invest*. 2006;116:1218-22.
31. Nguyen C, Hu M, Li Y, Stewart C, Peck A. Salivary gland tissue expression of interleukin-23 and interleukin-17 in Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum*. 2008; 58:734-43.
32. Goules A, Masouridi S, Tzioufas AG, Ioannidis JP, Skopouli JN, Moutsopoulos HM. Clinically significant and biopsy-documented renal involvement in primary Sjögren's syndrome. *Medicine*. 2000; 79:241-9.