



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACION

**INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MEDICAS Y NUTRICION SALVADOR
ZUBIRAN**

**EVALUACION DE ENFERMEDAD TIROIDEA AUTOINMUNE EN PACIENTES
CON SINDROME DE SJÖGREN PRIMARIO Y SU ASOCIACION CON EL
FENOTIPO DE LA ENFERMEDAD**

TESIS PARA OBTENER TITUTLO DE LA ESPECIALIDAD DE MEDICINA INTERNA

PRESENTA

DR. MARIO GIRON PILLADO

TUTORES DE TESIS

DRA.GABRIELA AURORA HERNANDEZ MOLINA

DR. YEMIL ATISHA FREGOSO

Ciudad de México 2016





Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

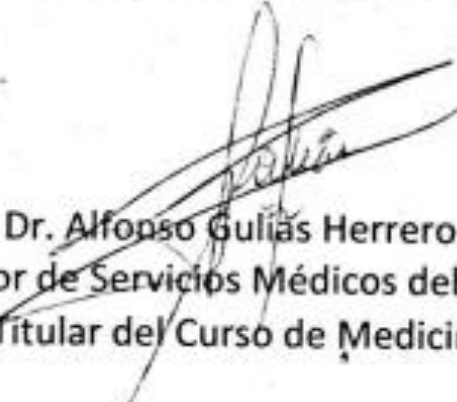
Evaluación de enfermedad tiroidea autoinmune en pacientes con Síndrome de Sjögren
primario y su asociación con el fenotipo de la enfermedad





INCMNSZ
INSTITUTO NACIONAL



Dr. Sergio Ponce de León Rosales
Director de Enseñanza del INCMNSZ

DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN
"DR. SALVADOR ZUBIRÁN"
DIRECCIÓN DE ENSEÑANZA
México, D.F.


Dr. Alfonso Gullías Herrero
Subdirector de Servicios Médicos del INCMNSZ
Profesor Titular del Curso de Medicina Interna


Dra. Gabriela Aurora Hernández Molina
Médico Adscrito al Servicio de Reumatología del INCMNSZ
Tutor de Tesis


Dr. Yemil Atisha Fregoso
Médico Adscrito a la Dirección Médica del INCMNSZ
Tutor de Tesis


Dr. Mario Girón Pillado
Médico Residente de 4° año de Medicina Interna INCMNSZ

ÍNDICE

I.	Resumen.....	4
II.	Introducción.....	6
III.	Justificación.....	9
IV.	Hipótesis.....	9
V.	Objetivos.....	10
VI.	Material y métodos.....	11
VII.	Resultados.....	13
VIII.	Discusión.....	21
IX.	Conclusiones.....	27
X.	Bibliografía.....	28
XI.	Anexos.....	32

I. RESUMEN

Introducción. A pesar de la coexistencia de enfermedad tiroidea autoinmune (ETA) y Síndrome de Sjögren (SS) primario, se desconoce si esta asociación es rutinariamente buscada y si tiene impacto en la actividad, daño acumulado y fenotipo del SS. Métodos. Se evaluó retrospectivamente (1996-2016) a 223 pacientes con SS primario según criterios AECG. Se registraron variables demográficas, glandulares, extraglandulares, prueba Schirmer I, flujo salivar no estimulado (FSNE), tinciones oculares, anticuerpos anti-Ro/SSA, anti-La/SSB, FR, complemento e hiperglobulinemia. También se registraron diagnósticos tiroideos, pruebas función tiroidea (PFT), anticuerpos anti-tiroglobulina y anti-TPO. Se calificó la actividad acumulado por medio del ESSDAI acumulado y el daño por el índice SSDDI en la última cita. Resultados. Se excluyeron del análisis 74 pacientes sin ninguna determinación de PFT. Se analizaron 149 pacientes, edad 59.7 ± 14.9 años, 95.2% mujeres, 10.4 años de duración de enfermedad. El 42.9% tuvieron enfermedad tiroidea, siendo la principal causa ETA (37.5%, 16 hipotiroidismo y 8 hipertiroidismo), seguida de hipotiroidismo no autoinmune (12.5%), bocio multinodular (9.3%), bocio coloide (6%) y nódulo tiroideo único (1%). De forma adicional, se excluyeron del análisis 21 pacientes con hipotiroidismo sin determinación de anticuerpos antitiroideos. Al comparar pacientes con ETA (n=24) vs sin ETA ((n=104), no hubo diferencias demográficas, en duración enfermedad, manifestación glandulares y extraglandulares, prueba de Schirmer, FSNE, tinciones oculares, uso de inmunosupresores, FR, complemento, hiperglobulinemia. Los pacientes con ETA tuvieron menos frecuentemente anti-Ro/SSA (58.3% vs.

88.3%, $p=0.001$) y anti-La/SSB (25% vs. 60.6%, $p=0.002$) y menor puntaje de SSDDI (2.17 ± 1.2 vs 2.77 ± 2 , $p=0.05$). No hubo diferencias en el ESSDAI acumulado (9.04 ± 7.6 vs 11.4 ± 8.9 , $p=0.19$). En el análisis de regresión logística, solo los anticuerpos anti-Ro/SSA y anti-La/SSB permanecieron significativos, confiriendo protección para ETA (RM 0.29, 95% CI 0.10-0.88, $p=0.002$ y RM 0.31, 95% CI 0.10-0.92, $p=0.03$, respectivamente). Conclusión: Un tercio de pacientes con SS primario no fue evaluado en cuanto a la función tiroidea. De los evaluados el 37.5% tuvo ETA. Estos pacientes tuvieron un pronóstico clínico similar evaluado por actividad y daño acumulado que los pacientes sin ETA pero una menor prevalencia de anticuerpos anti-Ro/SSA y anti-La/SSB.

II. INTRODUCCIÓN

El síndrome de Sjögren (SS) es una enfermedad sistémica crónica, autoinmune que se caracteriza por presentar síntomas heterogéneos aunque típicamente afecta las glándulas exócrinas resultando en síndrome sicca (ojo y boca seca).¹ Es una entidad frecuente, siendo su prevalencia de hasta el 0.5% y se presenta en una relación mujer a hombre es 9:1. Existen dos picos de presentación de la enfermedad, siendo el primero después de la menarca y el segundo después de la menopausia.² Se considera la variedad primaria (SS primario) cuando no existe ninguna otra enfermedad autoinmune concomitante y secundario cuando se presenta en el contexto de alguna otra enfermedad del tejido conectivo. A parte de la frecuente exocrinopatía inflamatoria glandular, los pacientes pueden presentar síntomas extraglandulares entre los que se encuentran fatiga, artritis, afección pulmonar, nefritis intersticial, neuropatía periférica. Además se reconoce una asociación con manifestaciones órgano-específicas como a nivel tiroideo y hepático.³

Cabe mencionar que la tiroides, las glándulas salivares y las glándulas lacrimales comparten similitudes histológicas y funcionales. Por tanto las lesiones histológicas en ambas enfermedades característicamente muestran infiltrados de linfocitos T difusos o focales. Este hallazgo sugiere que el SS y la enfermedad tiroidea autoinmune (ETA) podrían compartir mecanismos patogénicos y antígenos, que explicarían la asociación de ambas enfermedades.⁴

El termino enfermedad tiroidea autoinmune comprende diversas entidades clínicas (enfermedad de Graves, tiroiditis de Hashimoto, otras variedades de tiroiditis, silente, focal, atrófica) que comparten un grado de infiltración linfocítica en la

glándula tiroidea. Este infiltrado es un importante recurso productor de autoanticuerpos, que también son producidos en los linfonodos y la médula ósea. Los autoanticuerpos están dirigidos hacia tres principales autoantígenos: tiroglobulina, peroxidasa tiroidea, y el receptor de TSH, existen otros autoanticuerpos que están dirigidos contra el simportador de sodio, hormonas tiroideas, pero son menos frecuentes y menos estudiados.⁵

En general aunque se reconoce la coexistencia de enfermedades autoinmunes sistémicas y enfermedad tiroidea autoinmune, existen pocas cohortes que demuestren esta asociación. Por ejemplo al evaluar a 1517 pacientes con enfermedades autoinmunes entre las que se incluía a Lupus Eritematoso Generalizado, Esclerosis sistémica, Enfermedad mixta del tejido conectivo (EMTC), Artritis reumatoide (AR), Síndrome de Sjögren (SS), Polimiositis/dermatomiositis., se observó que la tiroiditis de Hashimoto fue frecuente entre los pacientes con EMTC, SS y AR (21% ,7% y 6% respectivamente).⁶

En cuanto a SS primario, se ha reportado hipotiroidismo clínico en 10 a 15%, siendo la causa más frecuente la enfermedad tiroidea autoinmune (ETA).⁷ En su estudio Ramos-Casals y colaboradores observaron una prevalencia de 36% de enfermedad tiroidea en SS primario, sin embargo la ETA fue diagnosticada sólo en 20%. Cabe mencionar que estas prevalencias no fueron diferentes en enfermos versus controles sanos y el patrón clínico más frecuente fue el hipotiroidismo subclínico.³ En nuestra institución Pérez y colaboradores evaluaron la frecuencia de ETA y disfunción tiroidea en 33 pacientes con SS primario, encontrando una prevalencia

de ETA y disfunción tiroidea del 45%, tiroiditis autoinmune 24%, hipotiroidismo 33% e hipertiroidismo 3%.⁸

Además, en aquellos pacientes en quienes se presenta la coexistencia de SS primario y ETA, la ETA puede presentarse antes o después de realizar el diagnóstico de SS. Así por ejemplo un estudio la ETA precedió el diagnóstico de SS en 13.2%.⁹

Finalmente en cuanto al fenotipo de pacientes que presentan la asociación de ETA y SS, Ramos-Casals et al encontró que eran más frecuentemente en las mujeres³ y en otro estudio reportó mayor positividad tanto para FR y anti-Ro/SSA.¹⁰

En su estudio Caramaschi et al, encontró al comparar pacientes con SS con y sin tiroiditis de Hashimoto; que solo los pacientes sin tiroiditis de Hashimoto presentaron evidencia de crioglobulinas, vasculitis cutánea, neuropatía periférica y linfoma (aunque la prevalencia de todas estas manifestaciones fue baja). Por otra parte, los pacientes con Hashimoto presentaron valores normales de complemento (C4).¹¹

III. JUSTIFICACIÓN

La prevalencia de ETA en SS primario es variable de acuerdo a los reportes en cada serie, sin embargo se ha reportado alrededor del 20%.

Esta asociación se explica probablemente por similitudes histológicas y antigénicas entre ambas entidades. No obstante el estudio del fenotipo clínico de SS de los pacientes que cursan con esta asociación no ha sido totalmente evaluado.

Por lo que se desconoce el impacto de la asociación ETA en la actividad y el daño acumulado en pacientes con SSP a lo largo del seguimiento. Este estudio toma importancia de esa ausencia de información.

IV. HIPÓTESIS

El puntaje de actividad acumulada (ESSDAI acumulado) y el puntaje de daño acumulado (SSDDI) será menor en pacientes con la coexistencia de SSP y ETA.

V. OBJETIVOS

a. Objetivo General

Describir y comparar el comportamiento de la asociación ETA en pacientes de una cohorte retrospectiva con SSP.

b. Objetivos específicos

- a) Describir la prevalencia y tipo de enfermedad tiroidea en una cohorte retrospectiva de SSP.
- b) Describir la prevalencia de enfermedad tiroidea autoinmune en esa misma población.
- c) Describir las características demográficas, clínicas y serológicas de los pacientes SSP con y sin ETA.
- d) Comparar las características clínicas, serológicas y las puntuaciones de daño y actividad acumulada pacientes con SSP con y sin ETA.

VI. MATERIAL Y MÉTODOS

Se trata de una cohorte retrospectiva de 223 pacientes con diagnóstico de Síndrome de Sjögren primario de acuerdo a los criterios de AECG.¹² Los pacientes

incluidos (1996-2016) fueron pacientes consecutivos quienes acuden de forma rutinaria a la consulta externa del INCMNSZ, centro de atención de tercer nivel.

- Criterios de inclusión
 - 1.- Diagnóstico de SS primario de acuerdo a los criterios de AECG
 - 2.- Seguimiento de al menos un año a partir del diagnóstico de la enfermedad.
 - 3.- Expediente clínico completo

- Criterios de exclusión
 - 1.- Diagnóstico de SS secundario

- Criterios de eliminación
 - 1.- Pacientes sin ninguna determinación de pruebas de función tiroidea

Se registró en forma retrospectiva utilizando un cuestionario previamente estandarizado diversas variables demográficas, fecha de diagnóstico, fecha de última cita, así como datos demográficos (edad, género), síntomas glandulares (xerostomía, xeroftalmia, crecimiento parotídeo) y extraglandulares (artritis, vasculitis, afección neurológica, renal, hematológica), prueba de Schirmer, flujo salival total no estimulado (SNE), tinciones oculares, serología (anti-Ro/SSA, anti-La/SSB, factor reumatoide, C3, C4, hiperglobulinemia). También se consideró el uso de prednisona e inmunosupresores.

Asimismo se registró la presencia de pruebas de funcionamiento tiroideo (PFT), diagnóstico tiroideo de evaluaciones por servicio de Endocrinología y Medicina Interna, anticuerpos anti-tiroglobulina, anti-TPO, pruebas de gabinete (gammagrama, biopsias, ultrasonido tiroideo).

Evaluación de actividad y daño acumulado

En la última cita, se calificó la escala validada para actividad acumulada con el ESSDAI acumulado.^{13,14} Además se evaluó el daño al final del seguimiento con el índice SSDDI.¹⁵ (Anexo 1 y 2).

Análisis estadístico

Para el análisis estadístico se utilizó estadística descriptiva y para la comparación de grupos se utilizó T-student, U de Mann-Whitney, X^2 según la distribución de cada una de las variables. Las prevalencias se reportaron con IC 95%. Se utilizó análisis de regresión logística para comparar pacientes con SSP con y sin ETA, y se considerará significativo una $p \leq 0.05$ a dos colas. Se utilizó el software SPSS 20.

VII. RESULTADOS

Se revisaron 223 pacientes, de los cuales 149 (66.8%) tuvieron pruebas de funcionamiento (PFT) tiroideo y 74 (33.1%) nunca tuvieron ninguna determinación.

Los pacientes con alguna determinación de PFT tuvieron mayor edad ($59.7 \text{ años} \pm 14.9$ vs 53.2 ± 12.9 , $p=0.001$) y mayor duración del SS que los pacientes sin PFT (10.4 años vs 8.3 $p=0.04$).

Para este trabajo el análisis se enfocó en los 149 pacientes con alguna determinación de PFT. Se documentó que 141 pacientes fueron mujeres (95.1%), con una edad al final del seguimiento de $59.7 \text{ años} \pm 14.9$ y edad al diagnóstico fue de 46.8 ± 13.5 años. El seguimiento de los pacientes fue de 10.4 años (1-48.7).

La Tabla 1 muestra la distribución de las variables clínicas y serológicas de los pacientes.

Tabla 1. Características clínicas y serológicas

Variable	SSP n=149	Porcentaje (%)
Síntomas orales	145	97.3

Síntomas oculares	142	95.3
Crecimiento parotídeo	70	46.9
Prueba de Schirmer-I positiva	112/128	87.5
Flujo salival no estimulado anormal <1.5 ml/15 min	83/103	80.5
Tinción ocular anormal	64/92	69.5
Anti-Ro/SSA	126/148	85
Anti-La/SSB	78	52.3
Factor reumatoide	101/145	69.5
Hiperglobulinemia	34/140	24.2
C3 bajo	10/104	9
C4 bajo	26/113	23

Enfermedad tiroidea

Documentamos enfermedad tiroidea en 64 pacientes (42.4%), siendo el diagnóstico más prevalente la ETA en 24 pacientes (37.5%), seguido de hipotiroidismo no autoinmune 37.5%, hipotiroidismo sin anticuerpos en 32.81%, bocio multinodular 9.3%, bocio coloide en 6.1%, y nódulo tiroideo 1.1%. También documentamos un grupo de 21 pacientes con diagnóstico de hipotiroidismo, no obstante no contaban ninguna determinación de anticuerpos anti-tiroideos en su seguimiento, por lo que no fue posible catalogarlos con/sin etiología autoinmune.

Respecto a la temporalidad del diagnóstico tiroideo en relación al SS Sjögren, encontramos que la ETA precedió al SS en 20 pacientes (31.2%), siguió al diagnóstico de SS en 36 pacientes (56.2%) y coincidió con el diagnóstico de SS en 8 pacientes (12.5%).

Dentro del abordaje de los pacientes se realizó gammagrama tiroideo en 13, encontrando tiroides hipercaptante (n=3), hipocaptante (n=3) y bocio difuso (n= 7). Los pacientes a los que se les solicitó ultrasonido tiroideo fueron 15. Se les realizó biopsia por aspiración con aguja delgada a 6 pacientes encontrando: bocio coloide 3 pacientes, material inadecuado 2, y 1 paciente tiroiditis de Hashimoto.

El tratamiento sustitutivo hormonal se dio en 49 pacientes en algún momento de su enfermedad, recibiendo T4 46 pacientes (93.8%), T3 3 pacientes (6%), y la combinación T3 /T4 en 4 pacientes (8%) (grupos no excluyentes).

Los pacientes que usaron tiamazol fueron 4 (6.2%), y a 5 (7.8%) se administró I¹³²

Enfermedad tiroidea autoinmune (ETA)

Se documentó ETA en 24 pacientes, correspondiendo a 16 pacientes (66.6%) con hipotiroidismo y a 8 (33.3%) con hipertiroidismo.

Para este análisis se excluyeron 21 pacientes con hipotiroidismo quienes no contaban con ninguna determinación de anticuerpos tiroideos en su historial médico, por lo que los grupos de comparación fueron finalmente 24 pacientes con ETA y 104 sin ETC.

Al comparar a los grupo no observamos diferencias en cuanto a edad, género, síntomas orales, oculares, crecimiento parotídeo ni positividad prueba de Schirmer-I, tinción ocular, ni en el uso de prednisona ni inmunosupresores.

(Tabla 2).

Tabla 2. Comparación grupos con ETA y sin ETA

Variable	ETA n=24	Sin ETA n=104	p
Mujer	24(100)	97 (93.3)	0.14
Edad	60.6 ± 11.9	58.1±15	0.47
Años enfermedad	14±9	13±11	0.59
Síntomas orales, n (%)	24(100)	97(93.3)	0.34
Síntomas oculares, n (%)	24(100)	105(96.2)	1
Crecimiento parotídeo, n (%)	13(54.2)	43(41.3)	0.86
Prueba de Schirmer ,n (%)	19/21 (90)	79(87.8)	1
Tinción ocular, n (%)	10/17(58.8)	74(71.2)	0.25
Uso inmunosupresor, n (%)	17(70.8)	74(71.2)	1
Uso de prednisona, n (%)	9(37.5)	52(50)	0.35

La Tabla 3 muestra la distribución de las variables serológicas en los grupos de estudio. Se puede observar que no hubo diferencias en la presencia de FR, hipergammaglobulinas, anticuerpos antinucleares y complemento C3 y C4 bajo.

Sin embargo los pacientes con ETA tuvieron una menor prevalencia tanto de anticuerpos anti-Ro/SSA como de anti-La/SSB la cual fue estadísticamente significativa.

Tabla 3. Serología de pacientes con y sin ETA.

Variable	ETA n=24(100%)	Sin ETA n=104(100%)	p
Anti-Ro/SSA, n(%)	14 (58.3)	91 (88.3)	0.001
Anti-La/SSB, n(%)	6 (25)	63 (60.6)	0.002
ANA, n(%)	15 (65.2)	71 (74)	0.44
FR, n(%)	17 (73.9)	73 (72.3)	1
Hipergammablobulinemia, n(%)	4 (17.4)	27 (27.3)	0.80
C3 bajo, n(%)	0	8 (10.1)	0.15
C4 bajo, n(%)	2 (11.1)	20 (25.1)	0.23

Cuando evaluamos la presencia de alguna manifestación extraglandular en específico entre los grupos con y sin ETA no hubo diferencia entre los grupos,

incluso cuando se evaluó otras manifestaciones órgano específicas como es la presencia de cirrosis biliar primaria ni hepatitis autoinmune (Tabla 4).

Tabla 4. Manifestaciones extraglandulares en los grupos con y sin ETA.

Variable	ETA n=24	Sin ETA n=104	p
Artritis, n (%)	10 (41.7)	41(39.4)	1
Vasculitis, n (%)	2 (8.3)	12 (11.5)	0.78
Manifestaciones pulmonares, n (%)	2 (8.3)	19 (18.3)	0.39
Manifestaciones renales, n (%)	2 (8.3)	14 (13.5)	0.49
Manifestaciones hematológicas, n (%)	6 (25)	28 (26.9)	1
Cirrosis biliar primaria, n (%)	1 (4.2)	12 (11.3)	0.49
Hepatitis autoinmune, n (%)	2 (8.3)	10 (9.6)	0.8
SSDDI	2.17±1.2	2.27±2	0.05
ESSDAI acumulado	9.04±7.6	11.4±8.9	0.19

En esta misma tabla se observa que la puntuación de ESSDAI acumulado fue similar entre los grupos de estudio pero el daño acumulado evaluado por SSDDI fue mayor en el grupo con ETA (2.27±2 puntos) vs el grupo sin ETA (2.17±1.2).

Posteriormente evaluamos cada uno de los componentes del índice de daño SSDDI pero no documentamos diferencias en algún dominio es especial. (Tabla 5).

Tabla 5 Dominios de SSDDI en grupos de estudio

Dominio	ETA n=24	Sin ETA n=104	p
Oral, n (%)	16(66.7)	63(61.2)	0.61
Ocular, n (%)	19 (79.2)	84(81.6)	0.77
Neurótico, n (%)	3 (12.5)	22 (21.3)	0.40
Pulmonar, n (%)	1(4)	10 (9)	0.6
Renal, n (%)	1(4)	10 (9)	0.6
Linfoproliferativo, n (%)	0	4 (3)	1

En el análisis de regresión logística se incluyeron las variables anti-Ro/SSA, anti-La/SSB, edad, tiempo de evolución y SSDDI. Se encontró que los pacientes con ETA tuvieron un factor protector con las variables Anti-Ro/SSA RM 0.29 IC 95% 0.10-0.88 $p=0.02$ y Anti-La/SSB RM 0.31 IC 95% 0.10-0.92 $p=0.03$

VIII DISCUSIÓN

El Síndrome de Sjögren es una enfermedad autoinmune que afecta principalmente a las glándulas exocrinas; no obstante su espectro clínico puede incluir manifestaciones extraglandulares¹. La presencia de hipotiroidismo clínico se ha reportado en 10-15% de estos pacientes y se considera a la enfermedad tiroidea autoinmune (ETA) como la enfermedad autoinmune más frecuentemente asociada a SS , ya sea antecediéndolo o presentándose posterior al diagnóstico. Cabe mencionar que dentro de la fisiopatología de ambas enfermedades existen algunas similitudes. Así por ejemplo, la imagen histopatológica de ambas entidades muestra infiltrados de linfocitos T y B, expresión de moléculas de HLA-II y expansión clonal de células B.¹⁰ Este hallazgo sugiere que tanto la ETA como el SS pudieran compartir mecanismos patogénicos y antígenos similares, lo cual pudiera explicar la coexistencia de ambas condiciones.

El término enfermedad tiroidea autoinmune comprende diversas entidades clínicas (enfermedad de Graves, tiroiditis de Hashimoto, otras variedades de tiroiditis, silente, focal, atrófica), que comparten un componente de infiltración linfocítica y la presencia de autoanticuerpos. Estos autoanticuerpos están dirigidos hacia tres principales blancos autoantígenos: tiroglobulina, peroxidasa tiroidea, y el receptor de TSH. Asimismo existen otros autoanticuerpos que están dirigidos contra el simportador de sodio, hormonas tiroideas, pero son menos frecuentes y menos estudiados.⁵

La prevalencia de la coexistencia de SS y ETA reportada es variable debido a la ausencia de controles y a los diferentes diseños de los estudios. Así por ejemplo, en una cohorte de 114 pacientes con SS primario, el 33.3 % se le diagnosticó otra enfermedad autoinmune, mientras que 7.9% tuvo dos o más enfermedades autoinmunes. El hipotiroidismo autoinmune fue la enfermedad autoinmune más frecuente, encontrándose en 16 % de los pacientes y en el 72% la presentación fue previa al diagnóstico de SS ¹⁶. En otro estudio en Belgrado de 305 pacientes con síntomas sicca, en el que en 159 sujetos se sustentó el diagnóstico de Síndrome de Sjögren y de estos 13.2% tuvieron ETA.¹⁷ Kelly et al, al evaluar 100 mujeres con SS primario encontraron enfermedad tiroidea en el 14%, correspondiendo 11% a y 3% a hipertiroidismo. ¹⁸ Otro estudio en el que se incluyeron 26 pacientes con SS, el 31% presentó enfermedad tiroidea, 19% correspondiendo a hipotiroidismo.¹⁹ En nuestra Institución, Pérez et al evaluó 33 pacientes con SS primario y encontró una mayor prevalencia a la reportada de enfermedad tiroidea (45%), tiroiditis autoinmune (24%), hipertiroidismo (6%).⁸

Además de la disfunción clínica tiroidea, otros trabajos también se han enfocado a la determinación de anticuerpos antitiroideos en pacientes con Síndrome de Sjögren primario. En nuestra población se ha reportado positividad para anticuerpos anti-TPO, anti-TG, anti-T4 y anti-T3 en el 45%, 18%, 42% y 36%, respectivamente. ⁸ En otro estudio se incluyeron 121 pacientes con SS primario (SS primario), 74 con artritis reumatoide (AR) y 404 controles sanos, los pacientes con SS primario tuvieron la mayor frecuencia de anticuerpos anti-TPO y anti-Tg. Se observó

enfermedad tiroidea en 29%, hipotiroidismo en 13% e hipertiroidismo en 10%, estas prevalencias fueron mayores que en el grupo de AR y controles.²⁰ En una cohorte de 137 pacientes, se observó enfermedad clínica tiroidea en 21.8% de los pacientes la cual fue mayor que en 120 controles (5%). Veinte pacientes presentaron hipotiroidismo autoinmune, uno enfermedad de Graves y 9 enfermedad tiroidea no autoinmune.¹⁰ En forma contrastante, Ramos-Casals et al reportó en 160 pacientes con SS primario, que la evidencia de enfermedad tiroidea fue del 36%, 20% correspondía a ETA y 16% a enfermedad tiroidea no autoinmune. Sin embargo, al comparar con controles, estas prevalencias no fueron diferentes. El patrón clínico más frecuentemente observado fue el hipotiroidismo subclínico.³ Sin embargo, también se ha reportado mayor prevalencia de ETA en pacientes con síntomas sicca en ausencia SS al comparar con pacientes con SS primario (28.8% vs 13.2%).⁹ También otros estudios han abordado la prevalencia de anticuerpos anti-tiroideos positivos independientemente de la traducción clínica. Así, Tanaka et al documentaron en 89 pacientes con SS anticuerpos anti-TPO en el 34.5% y anti-Tg en el 21.4%.²¹

En un estudio de casos y controles en población turca, Tunc et al observó que la prevalencia de anticuerpos anti-tiroideos en SS primario (11%) fue similar a la de los controles sanos (8%).²² Sin embargo, un estudio de familias en SS primario documentó que los casos índices y los familiares de primer grado tuvieron mayor frecuencia de anti-TPO y anti-Tg que controles históricos.²³ En este mismo sentido, Punzi et al encontraron mayor frecuencia de anti-TPO (17.9% vs 9%) y de anti-TG (13.4% vs 1%) en SS primario vs. controles sanos.²⁰ Un estudio prospectivo a 6

años que incluyó controles sanos y 137 pacientes con SS primario encontró que la presencia de anticuerpos anti-TPO fue más frecuente en pacientes con SS primario que en controles (10.9% vs. 2.9 %). Adicionalmente, la mayoría de los pacientes que presentaron anticuerpos anti-tiroideos positivos al inicio desarrollaron ETA en el seguimiento.¹⁰

En el presente trabajo, investigamos en un primer término la búsqueda de enfermedad tiroidea en una cohorte de pacientes con SS primario. Observamos que de nuestro total de pacientes solo el 66.6% contaron con una evaluación mediante PFT, dejando a un tercio de pacientes quienes nunca han sido evaluados a este respecto durante su seguimiento clínico habitual.

Posteriormente al analizar a los pacientes quienes si contaron con PFT encontramos que el 42.4% presentó enfermedad tiroidea, siendo el diagnóstico más prevalente la ETA en 37.5% de los casos; de los cuales 66.6% tenían hipotiroidismo y 33.3% hipertiroidismo. Estos resultados de prevalencia de ETA van de acuerdo a lo reportado en la literatura, siendo como se comentó el hipotiroidismo el patrón más frecuente. Sin embargo, al existir un grupo de pacientes en quienes nunca se realizó PFT, debe alertar al médico que tiene contacto con estos pacientes a buscar intencionadamente alteraciones tiroideas.

El segundo objetivo de nuestro trabajo fue evaluar la existencia de un fenotipo de pacientes que presentan la asociación de ETA y SS. A este respecto Ramos et al encontraron que eran más frecuentemente en mujeres³ y también se ha reportado mayor positividad tanto para FR y anti-Ro/SSA¹⁰. Más recientemente se ha

reportado que los pacientes con SS primario y ETA pudieran representar un subgrupo de pacientes con un SS menos agresivo y con valores normales de complemento (C4).¹¹

En el presente estudio no encontramos diferencias entre el género ni la edad de presentación de los pacientes con y sin ETA. Tampoco identificamos la existencia de variables clínicas glandulares ni extraglandulares que fueran diferentes entre los grupos. Sin embargo a diferencia de Ramos et al encontramos que la presencia de anti-Ro/SSA o de anti-La/SSB es factor protector para ETA. Cabe mencionar que estos anticuerpos cuya prevalencia va del 60-70% en pacientes con SS primario, se han asociado a manifestaciones extraglandulares, un inicio más temprano de la enfermedad, disfunción glandular así como con otros marcadores de activación de células B.²⁴ Por lo que nuestro hallazgo apoya el hecho de que los pacientes con la asociación de SS primario y ETA tienen un fenotipo más benigno.

Actualmente existen diversos índices clinimétricos para la evaluación de actividad y daño en pacientes con Síndrome de Sjögren primario; siendo el ESSDAI¹³ una herramienta conformada por 8 dominios para evaluar actividad mientras que SSDDI una escala para la evaluación de cronicidad¹⁵. En este trabajo evaluamos la actividad acumulada de la enfermedad mediante la medición de un ESSDAI acumulado y el daño con el índice SSDDI. Encontramos que en el análisis univariado la puntuación de ESSDAI acumulado fue similar entre los grupos de estudio, pero la puntuación de SSDDI fue mayor en el grupo de ETA, sin embargo este resultado no permaneció significativo en el análisis multivariado.

Por lo que consideramos que en nuestra población no hubo diferencias entre la actividad acumulada y cronicidad de los pacientes en estudio.

IX. CONCLUSIONES

En esta cohorte retrospectiva sólo el 66.8% fue evaluado respecto a función tiroidea. De los pacientes que fueron evaluados, documentamos enfermedad tiroidea en el 42.9%, siendo la ETA la causa más frecuente. Los pacientes con ETA presentaron menor prevalencia de anticuerpos anti-Ro y anti-La, pero no documentamos diferencias en el daño ni actividad acumulada. No obstante, nuestros resultados sugieren que la coexistencia de ETA en pacientes con SSP confieren un fenotipo menos agresivo. Por otra parte es necesario concientizar a los médicos a cargo de estos pacientes sobre la búsqueda intencionada de distiroidismo en estos pacientes.

X. BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Mavragani PC, Nezos A, Moutsopoulos M: New Advances in classification, pathogenesis and treatment of Sjogren´s syndrome, *Curr Opin Rheumatol* 2013, 25: 623-629
- 2.- Fox RI. Sjögren´s syndrome, *Lancet* 2005; 361: 321-331
- 3.- Ramos M. García M. Thyroid Disease in Primary Sjögren Syndrome, *Medicine* 2000; 79: 103-108.
- 4.- Jara L, Navarro C. Thyroid disease in Sjögren´s Syndrome, *Clin Rheumatol* 2007; 26:1601-1606
- 5.- Weetman A. Autoimmune thyroid Disease, *Autoimmunity* 2004 37:4, 337-340.
- 6.- Biro E, Syekanecz Z, Czirjak L et al. Association of systemic thyroid autoimmune disease. *Clin Rheumatol* 2006; 25: 240-245.
- 7.- Jara L, Navarro C, Brito-Zerón MP, García-Carrasco M. Thyroid disease in Sjögren´s syndrome. *Clin Rheumatol* 2007 26:1601-6.
- 8.- Pérez B, Kraus A. Autoimmune Thyroid Disease in Primary Sjögren´s Syndrome, *JAMA* 1995; 99: 480-484.
- 9.- Milic V Radnunic G, Boricic I et al. High prevalence of autoimmune thyroid disease in subjects with sicca symptoms without Sjögren disease. *Rheumatology* 2013; 52: 754-755.

- 10.- D'Arbonneuaru F, Ansart S, Le Berre R, et al. Thyroid dysfunction in primary Sjögren's syndrome: a long-term follow up study. *Arthritis Rheum* 2003; 49:804-9.
- 11.- Caramaschi P, Biasi D, Caimmi C, Scambi C, Pieropan S, Barausse G, Adami S. The co-occurrence of Hashimoto thyroiditis in primary Sjögren's syndrome defines a subset of patients with milder clinical phenotype. *Rheumatol Int* 2013;33:1271-5.
- 12.- 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.
- 13.- Seror R, Ravaud P, Baron G et al. EULAR Sjögren syndrome disease activity index: development of a consensus systemic disease activity index for primary Sjögren syndrome. *Ann Rheum Dis* 2010; 69: 1103-1109
- 14.- Risselada AP, Kruize AA, Bijlsma JW. Clinical applicability of the EULAR Sjogren's syndrome disease activity index: a cumulative ESSDAI score adds in describing disease severity. *Ann Rheum Dis* 2012;71:631
- 15.- Vitali C, Palombi G, et al. Sjögren's Syndrome Disease Damage Index and disease activity index: scoring systems for the assessment of disease damage and disease activity in Sjögren's syndrome, derived from an analysis of a cohort of Italian patients. *Arthritis Rheum* 2007;56:2223-31.

16.- Lazarus MN, Isenberg DA et al: Development on additional autoimmune disease in a population of patients with primary Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis* 2005 ;64:1062-4.

17.- Zeher M, Horvath IF, Szanto A, Szodoray P Autoimmune thyroid diseases in a large group of Hungarian patients with primary Sjogren's syndrome. *Thyroid* 2009 19:39-45

18.- Kelly CA, Foster H et al Primary Sjogren's Syndrome In North East England— A Longitudinal Study. *Br J Rheumatol* 1991;30:437-42.

19.-Bouanani M, Bataille R et al Autoimmunity To Human Thyroglobulin Respective Epitopic Specificity Patterns Of Anti-Human Thyroglobulin Autoantibodies In Patients With Sjogren's Syndrome And Patients With Hashimoto's Thyroiditis. *Arthritis Rheumatism* 1991; 12: 1585-93

20.-Punzi L, Ostuni P, Betterle C, et al. Thyroid gland disorders in primary Sjögren's syndrome. *Rev Rhum Engl* 1996; 63:809-14.

21.-Tanaka O. A diagnosis and etiologic study of Sjögren's syndrome: on the relationship between Sjögren's syndrome and chronic thyroiditis. *Nippon Jibiinkoka Gakkai Kaiho* 1989; 92:374-82.

22.-Tunc R, Gonene M, Acbay O, Hamuryudan V, et al. Autoimmune thyroiditis and anti-thyroid antibodies in primary Sjögren's syndrome: a case-control study. *Ann Rheum Dis* 2004; 63:575-77.

23.-Foster H, Fay A, Kelly C, et al. Thyroid disease and other autoimmune phenomenon in a family study of primary Sjögren's syndrome. Br J Rheumatol 1993; 32:36-40.

24.- Hernández-Molina G, Leal-Alegre G, Michel-Peregrina M. The meaning of anti-Ro and anti-La antibodies in primary Sjögren's syndrome. Autoimmun Review 2011;10:123-25.

Índice de actividad de enfermedad en Síndrome de Sjögren de EULAR		
Dominio (peso)	Nivel de Actividad	Descripción
Constitucional (3) Exclusión de fiebre de origen infeccioso y pérdida de peso voluntaria	No=0 Bajo=1 Moderado=2	Ausencia de los siguientes síntomas Fiebre leve o intermitente (37,5-38,5°C)/sudoración nocturna y/o pérdida de peso de 5 a 10% de manera involuntaria Fiebre grave (>38°C)/sudoración nocturna y/o pérdida de peso de más de 10%
Linfadenopatía (4) Exclusión de infección	No=0 Bajo=1 Moderado=2 Alto=3	Ausencia de las siguientes características Linfadenopatía ≥ 1 cm en cualquier sitio o ≥ 2 cm en región inguinal Linfadenopatía ≥ 2 cm en cualquier sitio o ≥ 3 cm en región inguinal, y/o esplenomegalia (palpable o detectada por imagen) Presencia de Desorden proliferativo (maligno) de células B
Glandular (2) Exclusión de piedras o infección	No=0 Bajo=1 Moderado=2	No edema glandular Edema glandular pequeño con crecimiento parotídeo menor o igual a 3 cm, o limitado edema lacrimal o submandibular Edema glandular grande, con crecimiento parotídeo mayor a 3 cm, o edema importante lacrimal o submandibular
Articular (2) Exclusión de osteoartritis	No=0 Bajo=1 Moderado=2 Alto=3	Ausencia actual de actividad articular Artralgias en manos muñecas, tobillos y pies, acompañada de rigidez matutina (>30min) Sinovitis en 1-5 articulaciones (total de 28) Sinovitis en 6 ó más articulaciones (total de 28)
Cutánea (3) Clasificada «sin actividad» estable por períodos prolongados, características relacionadas al daño	No=0 Bajo=1 Moderado=2 Alto=3	Ausencia actual de actividad cutánea Eritema multiforme Vasculitis cutánea limitada, incluye vasculitis urticarial, púrpura en pies y tobillos, lupus cutáneo subagudo Vasculitis cutánea difusa, incluye vasculitis urticarial, púrpura difusa, úlceras relacionadas a vasculitis
Pulmonar (5) Clasificado como «sin actividad» estable por períodos prolongados, características relacionadas al daño, lesión pulmonar relacionada a la enfermedad (tabaco, etc)	No=0 Bajo=1 Moderado=2 Alto=3	Ausencia actual de actividad pulmonar Tos persistente o daño bronquial con radiografía sin daños o TACAR con daño intersticial pulmonar sin disnea y pruebas de función respiratoria normal Actividad pulmonar moderada, daño pulmonar intersticial demostrado por TACAR con disnea (NYHA II) o pruebas de función respiratoria anormal restringido a $70\% > DLCO \geq 40\%$ o $80\% > FVC \geq 60\%$ Actividad pulmonar alta, como enfermedad pulmonar intersticial mostrada por TACAR con disnea al reposo (NYHA III,IV) o con pruebas de función pulmonar alteradas $DLCO < 40\%$ or $FVC < 60\%$
Renal [5] Clasificado como «no reactivo» características relacionadas a enfermedad estable prolongada, relacionada a daño renal no relacionado a la enfermedad. Si se realizó biopsia por favor colocar actividad clasificada sobre características histológicas	No=0 Bajo=1 Moderado=2 Alto=3	Ausencia actual de actividad renal con proteinuria < 0.5 gr/día, no hematuria, no leucocituria, no acidosis, no proteinuria estable debido al daño Actividad renal leve, limitada a acidosis tubular sin falla renal, o glomerular con proteinuria mayor a 0.5 y menor de 1 gr/día, y sin hematuria o falla renal (TFGe mayor o igual 60 ml/min) Actividad renal moderada como acidosis tubular renal con falla renal (TFGe <60 ml/min) o glomerular con proteinuria de 1 a 1.5 gr/día, sin hematuria o falla renal (TFGe <60 ml/min) o evidencia histológica de glomerulonefritis extramembranosa, o infiltrado linfoideo intersticial importante Gran actividad renal, como lesion glomerular con proteinuria mayor de 1.5 gr/día, o hematuria o falla renal TFGe < 60 ml/min, o evidencia histológica de glomerulonefritis proliferativa o daño renal relacionado a crioglobulinemia.
Muscular (6) Exclusión de debilidad debido esteroides	No=0 Bajo=1 Moderado=2 Alto=3	Ausencia actual de actividad muscular Miositis activa leve mostrada por Electromiografía o biopsia con debilidad y creatininkinasa (N<CKs2N) Miositis moderada confirmada por EMG anormal, con biopsia con debilidad (deficit máximo 4/5) o CK elevada (2N<CKs4N) Miositis grave confirmada por EMG anormal con biopsia con debilidad (deficit $\leq 3/5$) o CK >4N
SNP (5) Clasificado como no actividad características de enfermedad estable relacionadas a daño, o a daño en SNP no relacionado a la enfermedad	No=0 Bajo=1 Moderado=2 Alto=3	Ausencia actual de actividad en SNP Actividad leve en sistema nervioso periférico como polineuropatía sensorial axonal pura mostrada estudios de conducción nerviosa (ECN) o neuralgia trigeminal Actividad actual de SNP mostrada por ECN como neuropatía sensorimotora axonal con deficit motor máximo 4/5, neuropatía sensorial pura con presencia de vasculitis crioglobulinémica, ganglionopatía con síntomas restringidos a ataxia leve o moderada polineuropatía desmielinizante inflamatoria (PDI) con daño funcional (deficit motor máximo 4/5 o ataxia leve) o involucro en daño nervio craneal de origen periférico (excepto trigémino) Actividad grave en sistema nervioso periférico mostrada por ECN como neuropatía sensorimotora axonal, con deficit motor $\leq 3/5$, daño a nervio periférico debido a vasculitis (mononeuritis multiple etc.) ataxia grave debido a ganglionoptía, polineuropatía desmielinizante inflamatoria (PDI) con daño funcional grave; deficit motor $\leq 3/5$ o ataxia grave
SNC (5) Clasificada como «no actividad» características estables debido a daño o actividad en SNC no relacionado a la enfermedad	No=0 Bajo=1 Alto=3	Ausencia de actividad actual en SNC Actividad de características moderadas en SNC como actividad en nervio craneal de origen central, neuritis óptica, síndrome similar a esclerosis múltiple con síntomas relacionados a daño sensorial puro o daño cognitivo confirmado Actividad grave en SNC, como vasculitis cerebral con EVC o TIA, convulsiones, mielitis transversa, meningitis linfocítica, síndrome similar a esclerosis múltiple con déficit motor
Hematológico (2) Para anemia, trombocitopenia y neutropenia, sólo las autoinmunes se consideraran, excluir citopenias por déficit de hierro vitaminas	No=0 Bajo=1 Moderado=2 Alto=3	Ausencia de citopenia autoinmune Neutropenia autoinmune con $1000 < \text{neutrofilos} < 1500/\text{mm}^3$ y/o anemia ($10 < \text{hemoglobina} < 12 \text{ g/dl}$), y/o trombocitopenia ($100000 < \text{plaquetas} < 150000/\text{mm}^3$) o linfopenia ($500 < \text{linfocitos} < 1000/\text{mm}^3$) Citopenia autoinmune con neutropenia ($500 < \text{neutrofilos} < 1000/\text{mm}^3$), y/o anemia ($8 < \text{hemoglobinas} < 10 \text{ g/dl}$), y/o trombocitopenia ($50000 < \text{plaquetas} < 100000/\text{mm}^3$) O linfopenia ($\leq 500/\text{mm}^3$) Citopenia autoinmune con neutropenia ($500 < \text{neutrofilos}/\text{mm}^3$), y/o anemia ($8 < \text{hemoglobina}$ y/o trombocitopenia ($50000 < \text{plaquetas}/\text{mm}^3$) O linfopenia ($< 500/\text{mm}^3$)
Biológico (0)	No=0 Bajo=1 Moderado=2	Ausencia de cualquiera de las siguientes características biológicas Componente clonal y/o (C3, C4 o CH 50 bajo) y/o hipogamaglobulinemia o niveles altos de IgG entre 16 a 20 g/l Presencia de crioglobulinemia y/o hipergamaglobulinemia o niveles altos de IgG >20 g/l, y/o inicio reciente de hipogamaglobulinemia o decenso reciente de IgG (<5g/l)

Índice de Daño de Enfermedad de Síndrome de Sjögren (SSDI)			
Ítem	Definición	Puntaje	
Daño Oral/Salivario	Daño en Flujo salivario	Colección de saliva total no-estimulada <1.5 ml/5min, por método estándar	1
	Pérdida de dientes	Completa o casi completa	1
Daño Ocular	Daño en el flujo lacrimal	Prueba de Schirmer < 5mm /5min por método estándar	1
	Anormalidades estructurales	Úlceras corneales, cataratas, blefaritis crónica	1
Daño Neurológico	Daño en SNC	Enfermedad estable de larga duración en SNC	2
	Neuropatía Periférica	Enfermedad estable de larga duración en sistema nervioso periférico o autonómico	1
Daño pleuropulmonar (cualquiera de los siguientes)			2
	Fibrosis pleural	Confirmado por imagen	
	Fibrosis Intersticial	Confirmado por imagen	
	Daño funcional significativo irreversible	Confirmado por espirometría	
Daño Renal (cualquiera de las siguientes)			2
	Incremento en la creatinina sérica o reducción en TFGe	Anormalidades estables de larga duración	
	Acidosis tubular	pH urinario >6 y bicarbonato sérico <15 mmol/L en 2 pruebas consecutivas	
	Nefrocalcinosis	Confirmado por imagen	
Enfermedad Linfoproliferativo (cualquiera de los siguientes)			5
	Linfoma de Cel. B	Clínica y confirmado por histología	
	Mieloma Múltiple	Clínica y confirmado por histología	
	Macroglobulinemia de Walderstrom	Clínica y confirmado por histología	