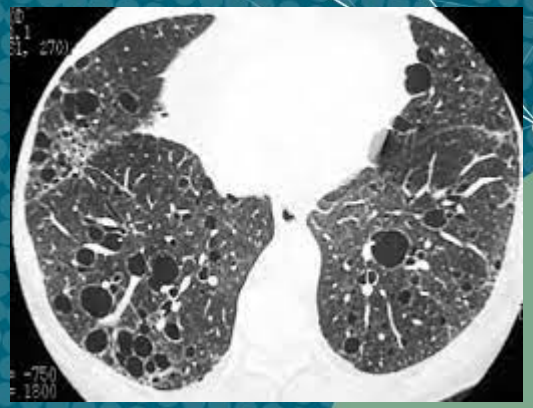
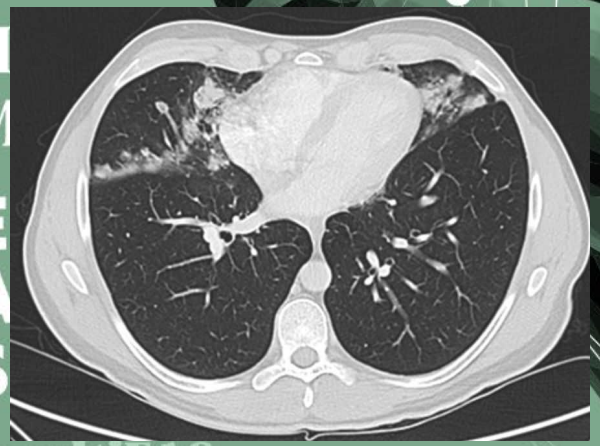
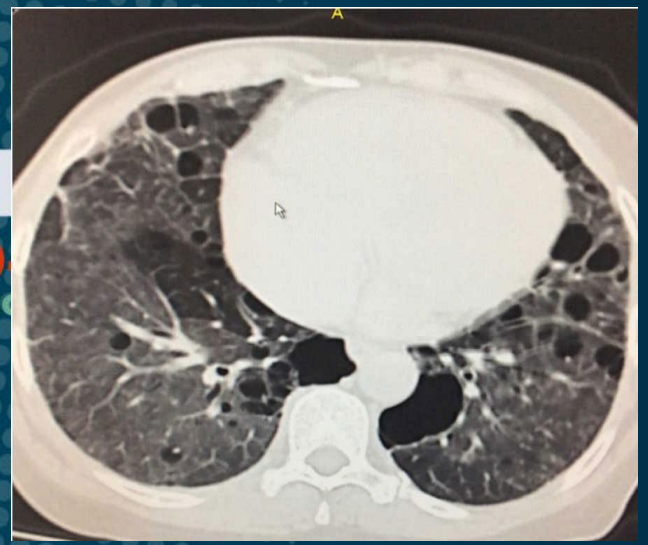
COMPROMISO PULMONAR EN EL SÍNDROME DE SJÖGREN







Dra Raquel Pérez Rojo
Servicio de neumología Hospital Universitario
12 de Octubre Madrid

SaludMadrid Hospital Universitario 12 de Octubre

AEDV Academia Española de Dermatología y Venereología · SEMI Sociedad Española de Medicina Interna · SEI Sociedad Española de Inmunología · Sociedad Española de Nefrología · Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica SEPAR · Sociedad Española de Reumatología · SEPD Sociedad Española de Patología Digestiva

Síndrome de Sjögren

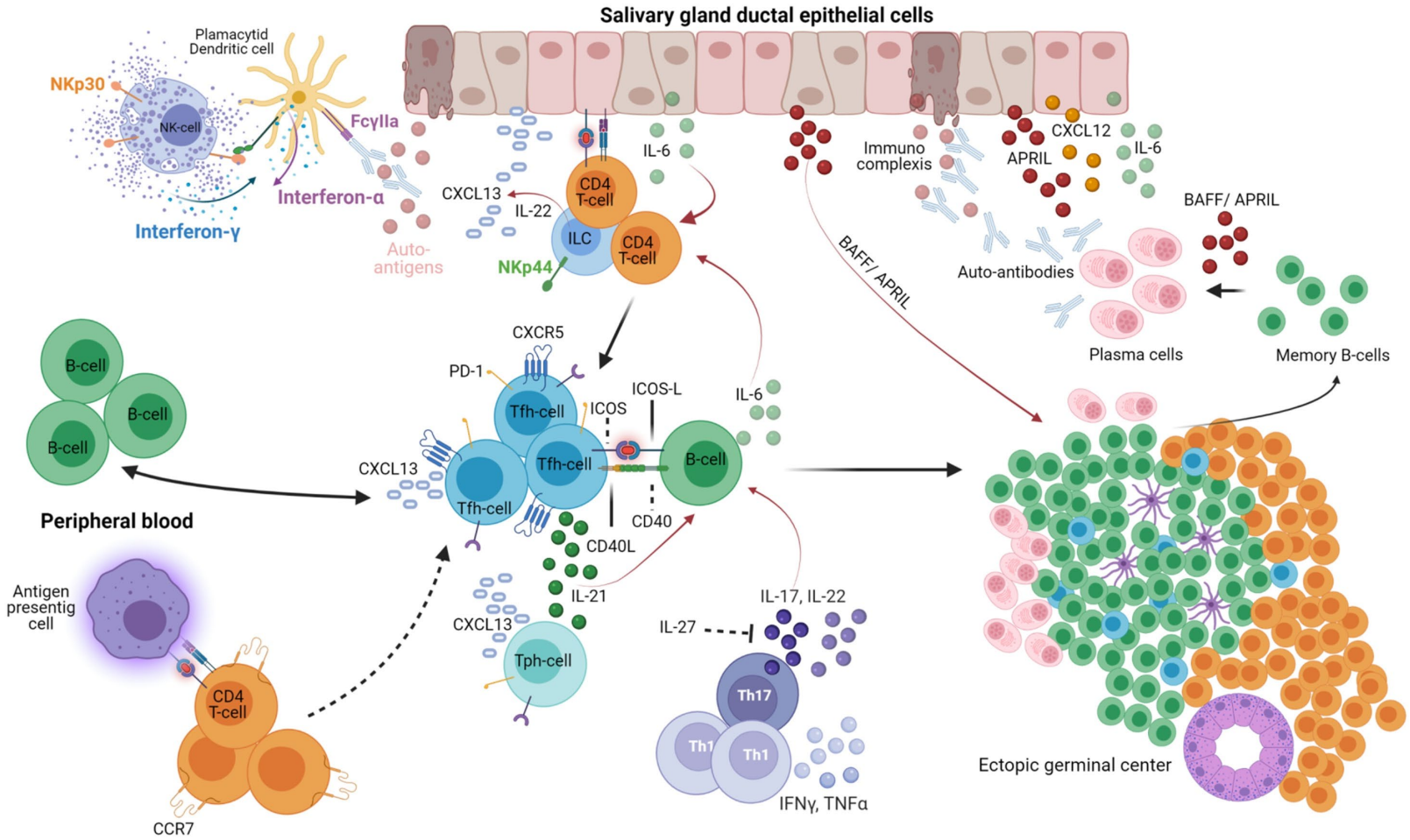
- Enfermedad autoinmune sistémica con disfunción de glándulas exocrinas y afectación multiorgánica
- Segunda enfermedad autoinmune en frecuencia, tras AR
- Meta-análisis estudios poblacionales incidencia 7 por 100000 personas-año (Europa y Asia) y prevalencia 43 por 100000 personas (0,043%)
- Sequedad ocular y bucal junto con infiltración linfocítica de las glándulas exocrinas
- ♀ edad media (57 años) 9-13:1

Síndrome de Sjögren

- Primario: proceso único
- Secundario: asociado a otras enfermedades autoinmunes
- Afectación extraglandular:

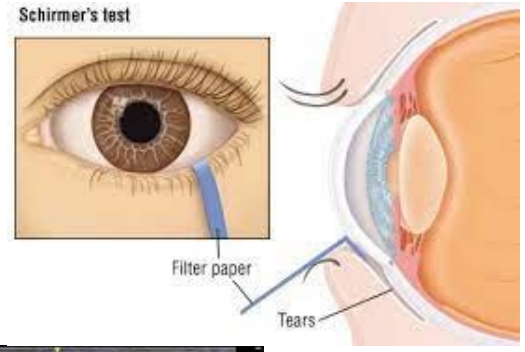
  - Piel
  - Articulaciones
  - Músculos
  - Sangre
  - Riñones
  - Nervios periféricos
  - Cerebro
  - Aparato gastro-intestinal
  - Aparato respiratorio

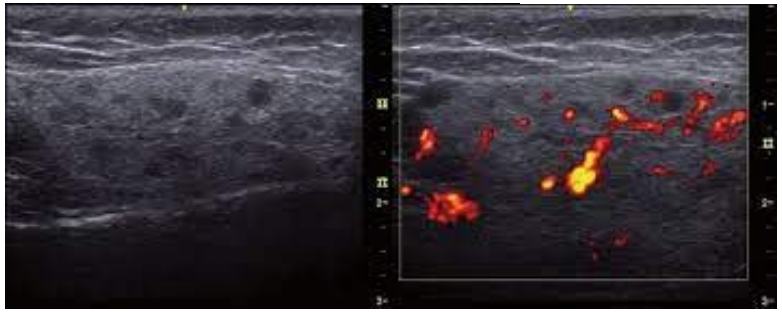
Fisiopatología



Diagnóstico

- Demostración de sequedad ocular o bucal o identificación de alteración estructural glandular
  - Sequedad ocular
    - Test Schirmer <5mm/5min
    - Alteración tinción superficie ocular
  - Sequedad bucal
    - Test Saxon
    - Sialometría
  - Alteración estructural glandular
    - RMN, TC, ecografía
- Autoinmunidad
  - antiRo/SSA +/- antiLa/SSB
  - Biopsia de glándula salivar (focus ≥1)
  - Diagnóstico de conectivopatía





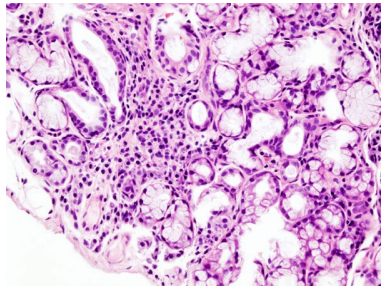
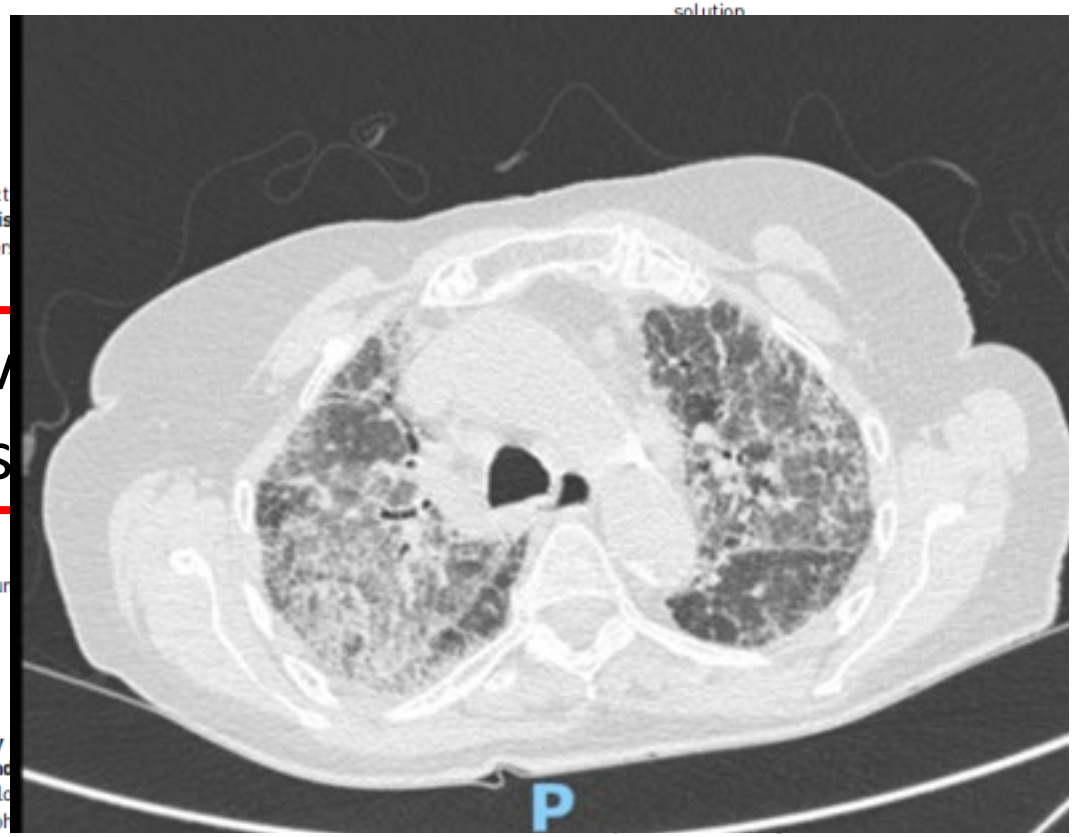


TABLE 1 Thoracic manifestations of Sjögren's syndrome

Thoracic manifestations	Prevalence	Peculiar aspects in Sjögren's syndrome	Treatment
Airway disease			
Cough	41–61%#		Secretagogues (pilocarpine) Nebulised saline solution
…chiolitis			
…chiectasis			
…monary infect…			
…itial lung dis…			
…specific inter…			
…eumonia			
…nising pneu…			
…pulmonary			
…ögren's synd…			
…monary amylo…			
…monary lymph…			
Pulmonary embolism and pulmonary hypertension	Rare	Risk of venous thrombosis or pulmonary embolism in Sjögren's syndrome patients is greater than in the general population	treatment

BHR: bronchial hyperresponsiveness. #: in Sjögren's syndrome patients; ¶: of interstitial lung disease in Sjögren's syndrome.



de v…
clas…

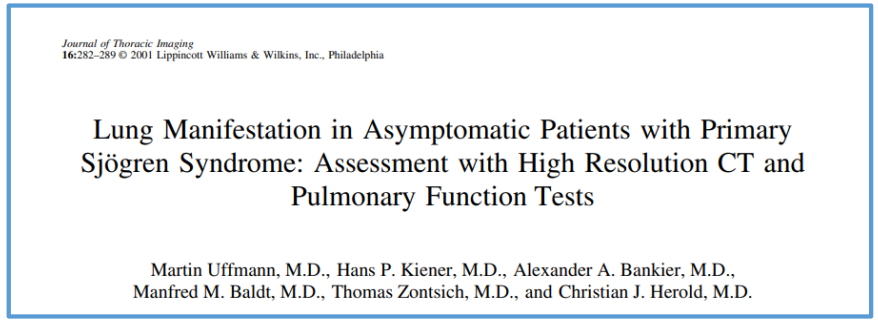
EUROPEAN
SJÖGREN'S

Pulmonary manifestations of Sjögren's syndrome

Thomas Flament[1], Adrien Bigot[2], Benjamin Chaigne[2], Helene Henique[1,2,3,4], Elisabeth Diot[2] and Sylvain Marchand-Adam[1,3,4]

Afectación pulmonar

- Coexistencia intersticio-via aérea
- Infecciones respiratorias (10-35%) y neumonitis secundarias a fármacos
- Prevalencia 9-20 % → 43-75%
- Incidencia anual 10% en el primer año y 20% en los 5 años
- 10% precede o se presenta junto con las primeras manifestaciones extratorácicas



Journal of Thoracic Imaging
16:282–289 © 2001 Lippincott Williams & Wilkins, Inc., Philadelphia

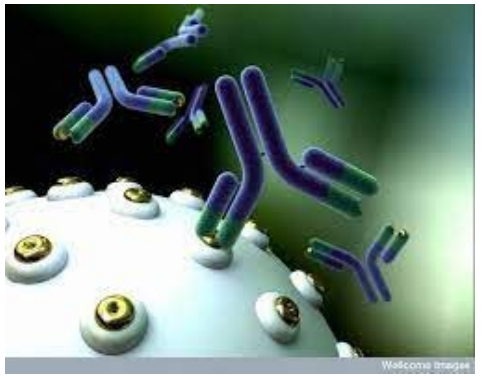
Lung Manifestation in Asymptomatic Patients with Primary Sjögren Syndrome: Assessment with High Resolution CT and Pulmonary Function Tests

Martin Uffmann, M.D., Hans P. Kiener, M.D., Alexander A. Bankier, M.D., Manfred M. Baldt, M.D., Thomas Zontsich, M.D., and Christian J. Herold, M.D.

- Sjögren primario: 24 Rx tórax normal, 65% TC tórax patológico

Factores de riesgo

- ♂

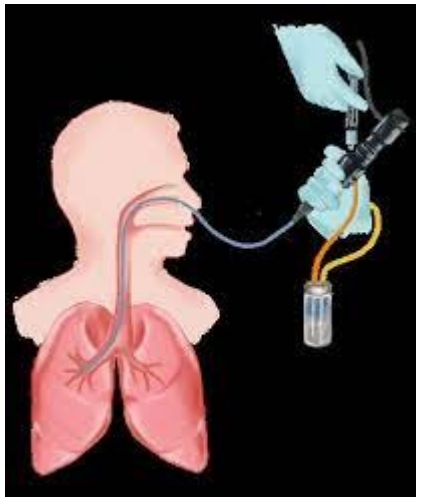


- Tabaquismo
- Enfermedad de larga evolución
- Diagnóstico tardío de la enfermedad
- AI:
  - antiSSA y antiSSB, ANA, FR
- Presencia de hipergammaglobulinemia

Afectación de la vía aérea

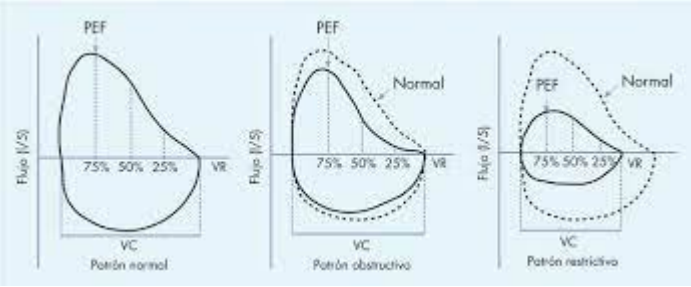
- Forma más frecuente de patología
- Destrucción glandular e infiltración
- Tráquea, bronquios y bronquiolos
- Bronquiolitis folicular (22%)
- Bronquiectasias cilíndricas (5-54%)
- Patrones radiológicos

Afectación de la vía aérea



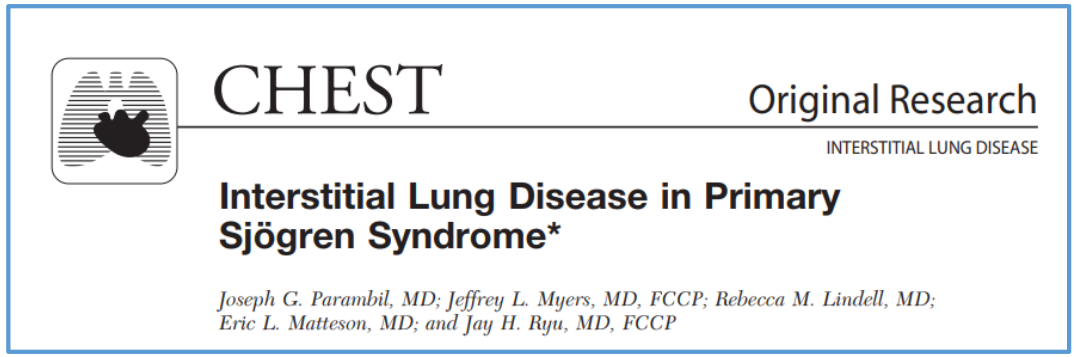
Pruebas complementarias

- LBA: ≥ 20% linfocitos
- Función pulmonar:
  - Normal
  - HRB
  - Obstructivo: FEV1⬇, FEV1/FVC⬇, FVC normal
- Tratamiento:
  - HRB sin respuesta a corticoides inhalados
  - Afectación extrapulmonar



Afectación intersticial pulmonar

- 1973 neumonía intersticial linfoidea (NIL), 1ª descripción EPID y Sd Sjögren

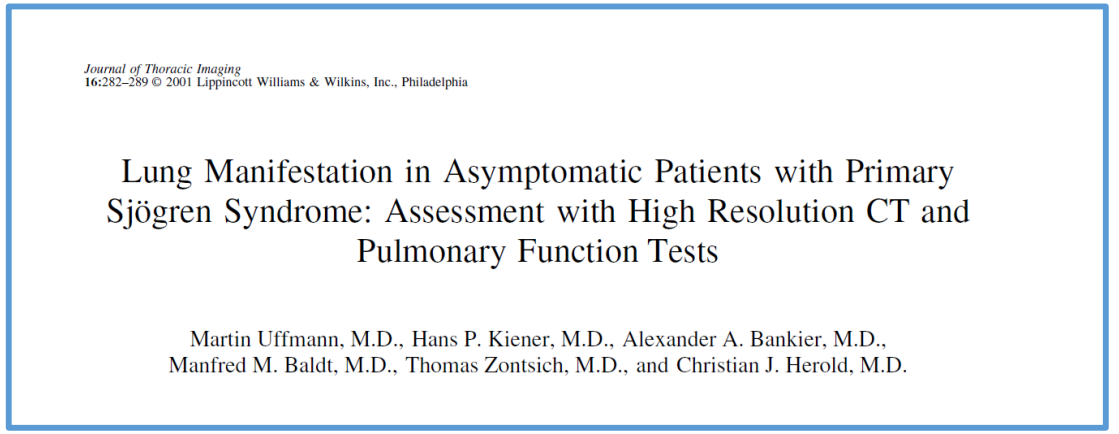

CHEST Original Research
INTERSTITIAL LUNG DISEASE
Interstitial Lung Disease in Primary Sjögren Syndrome*
Joseph G. Parambil, MD; Jeffrey L. Myers, MD, FCCP; Rebecca M. Lindell, MD; Eric L. Matteson, MD; and Jay H. Ryu, MD, FCCP

- Neumonía intersticial no específica (NINE) 45%
- Neumonía intersticial usual (NIU) 16%
- Neumonía intersticial linfoidea (NIL) 15%
- Neumonía organizada (NO) 7%
- Otras 17%

Afectación intersticial pulmonar

Clínica y pruebas complementarias

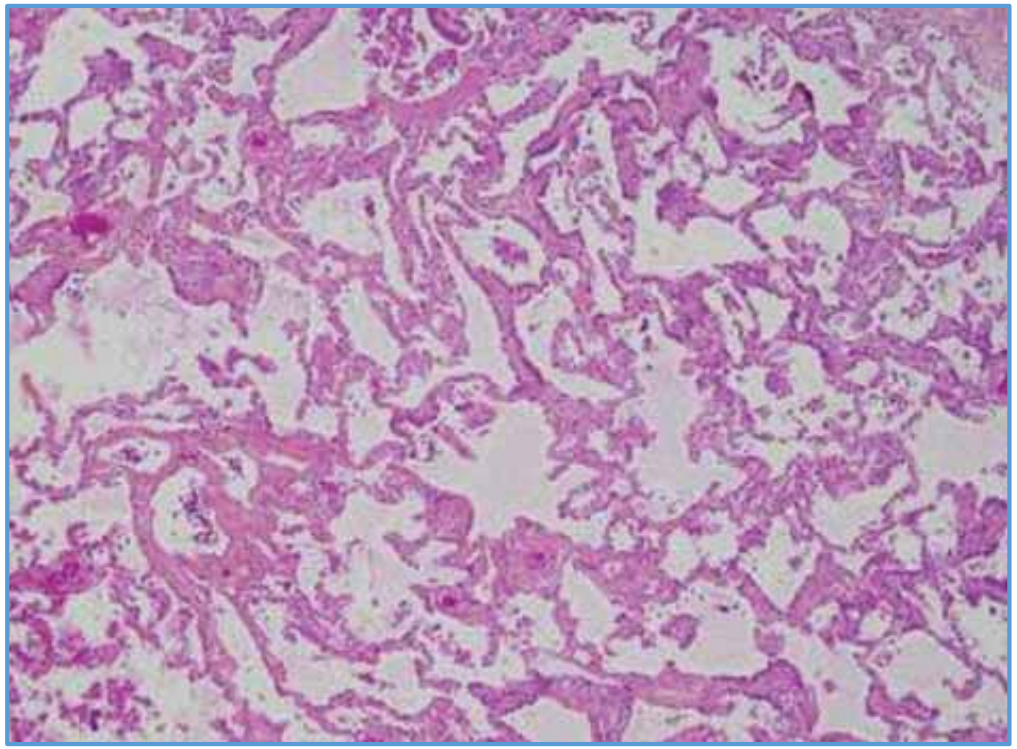
- Disnea y tos
- Función pulmonar:
  - FVC ⬇ FEV1 normal DLCO ⬇
- Baja correlación entre síntomas y PFR
- Rx tórax puede ser normal
- TC tórax alta resolución (técnica más sensible)
- LBA: linfocitos ≥ 20%

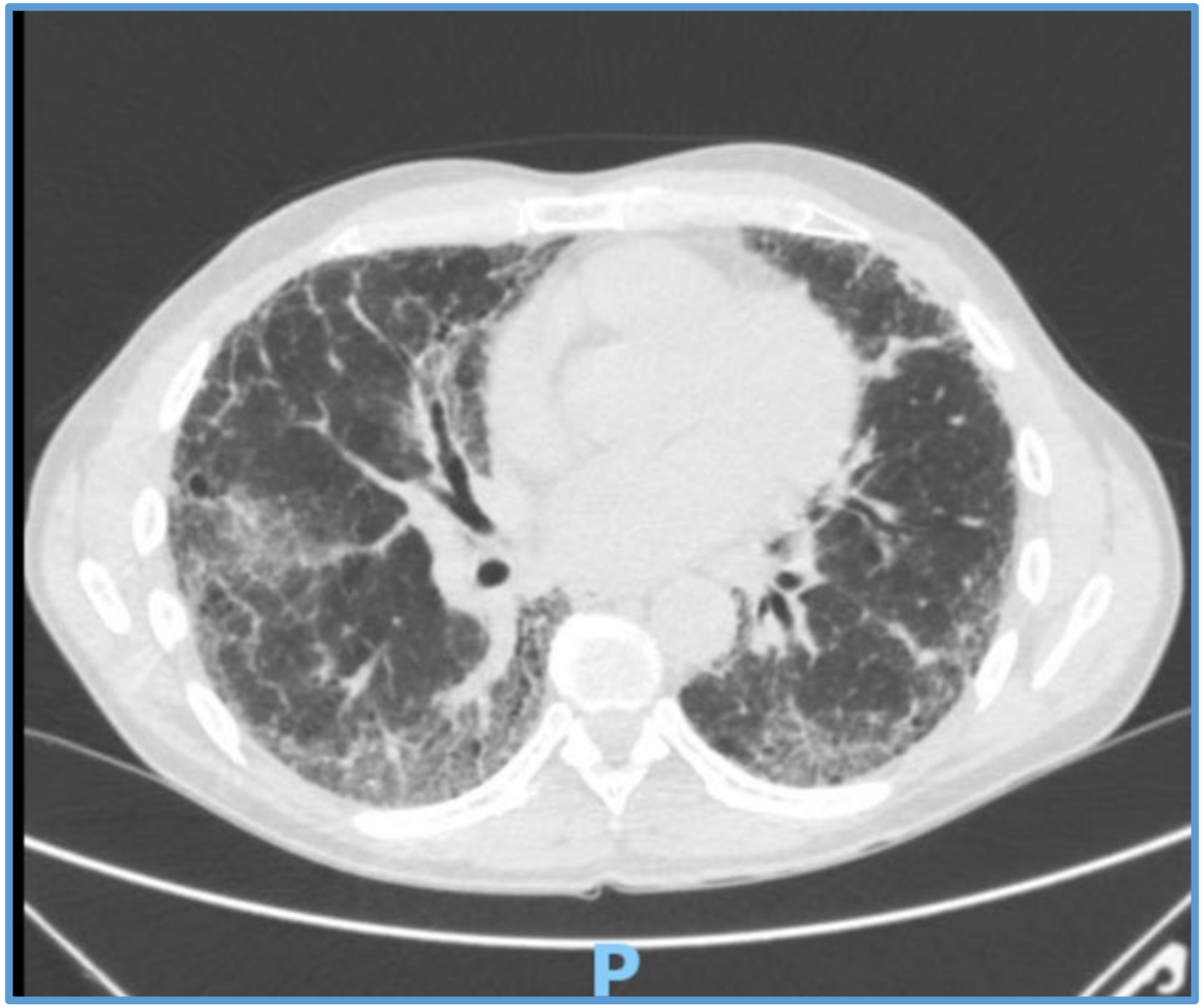

Journal of Thoracic Imaging
16:282–289 © 2001 Lippincott Williams & Wilkins, Inc., Philadelphia

Lung Manifestation in Asymptomatic Patients with Primary Sjögren Syndrome: Assessment with High Resolution CT and Pulmonary Function Tests

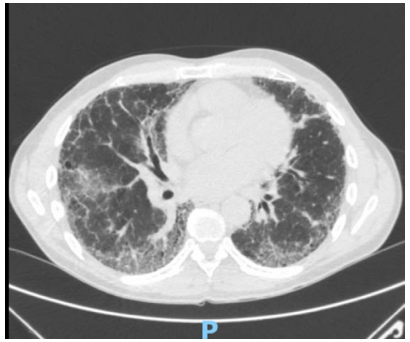
Martin Uffmann, M.D., Hans P. Kiener, M.D., Alexander A. Bankier, M.D., Manfred M. Baldt, M.D., Thomas Zontsich, M.D., and Christian J. Herold, M.D.

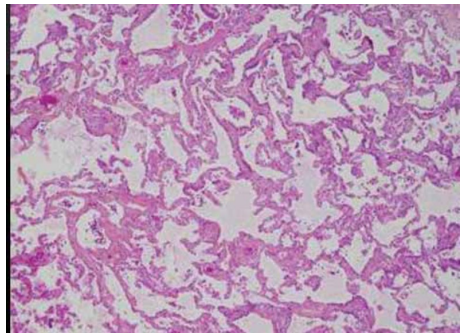
NINE





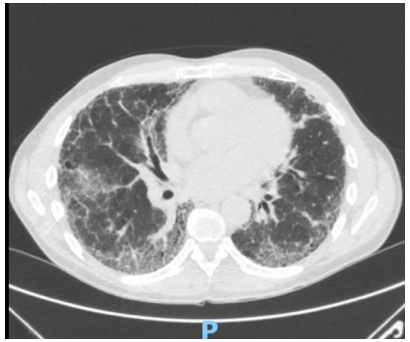
NINE FIBRÓTICA

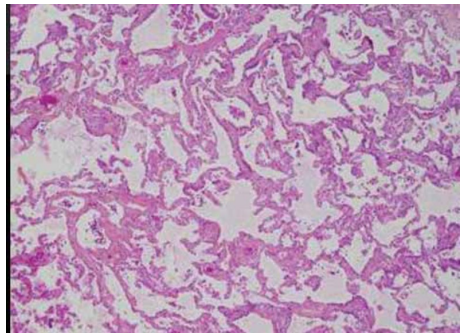




- Patrón intersticial más frecuente
- Afectación homogénea del parénquima pulmonar
- Predominante en bases pulmonares y simétrica
- NINE fibrótica:
  - Infiltrado inflamatorio con bronquiolectasias de tracción y reticulación subpleural
- Espacio peribroncovascular y vidrio deslustrado
- Disnea progresiva, tos y crepitantes
- Función pulmonar:
  - ⬇ FVC y DLCO

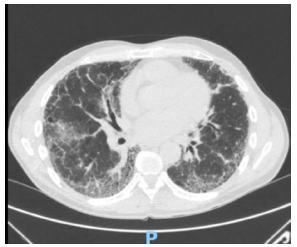
NINE FIBRÓTICA

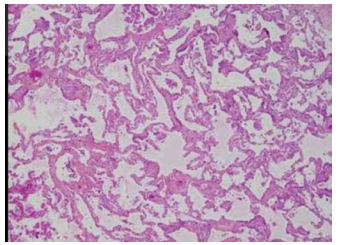




- Evolución clínica:
  - Reversible con riesgo de progresión
  - Estable con lesiones residuales
  - Progresiva e irreversible con potencial estabilización con tratamiento
  - Irreversible y progresiva a pesar de tratamiento
- Tasa de supervivencia a los 5 años 85%

NINE FIBRÓTICA





- Tratamiento:
  - Corticoides (0,5-1 mg/kg peso)
  - Azatioprina
  - Micofenolato
  - Ciclofosfamida
  - Rituximab

CHEST Original Research

INTERSTITIAL LUNG DISEASE

Interstitial Lung Disease in Primary Sjögren Syndrome*

Joseph G. Parambil, MD; Jeffrey L. Myers, MD, FCCP; Rebecca M. Lindell, MD; Eric L. Matteson, MD; and Jay H. Ryu, MD, FCCP

Annals of Internal Medicine | ORIGINAL RESEARCH

Treatment of Primary Sjögren Syndrome With Rituximab

A Randomized Trial

Valérie Devauchelle-Pensec, MD, PhD; Xavier Mariette, MD, PhD; Sandrine Jousse-Joulin, MD; Jean-Marie Berthelot, MD; Aleth Perdriger, MD, PhD; Xavier Puéchal, MD, PhD; Véronique Le Guern, MD, PhD; Jean Sibilia, MD, PhD; Jacques-Eric Gottenberg, MD, PhD; Laurent Chiche, MD, PhD; Eric Hachulla, MD, PhD; Pierre Yves Hatron, MD; Vincent Goeb, MD, PhD; Gilles Hayem, MD; Jacques Morel, MD, PhD; Charles Zarnitsky, MD; Jean Jacques Dubost, MD; Jacques Olivier Pers, MD, PhD; Emmanuel Nowak, PhD; and Alain Saraux, MD, PhD

BMJ

BMJ 2012;344:e3821 doi: 10.1136/bmj.e3821 (Published 14 June 2012)

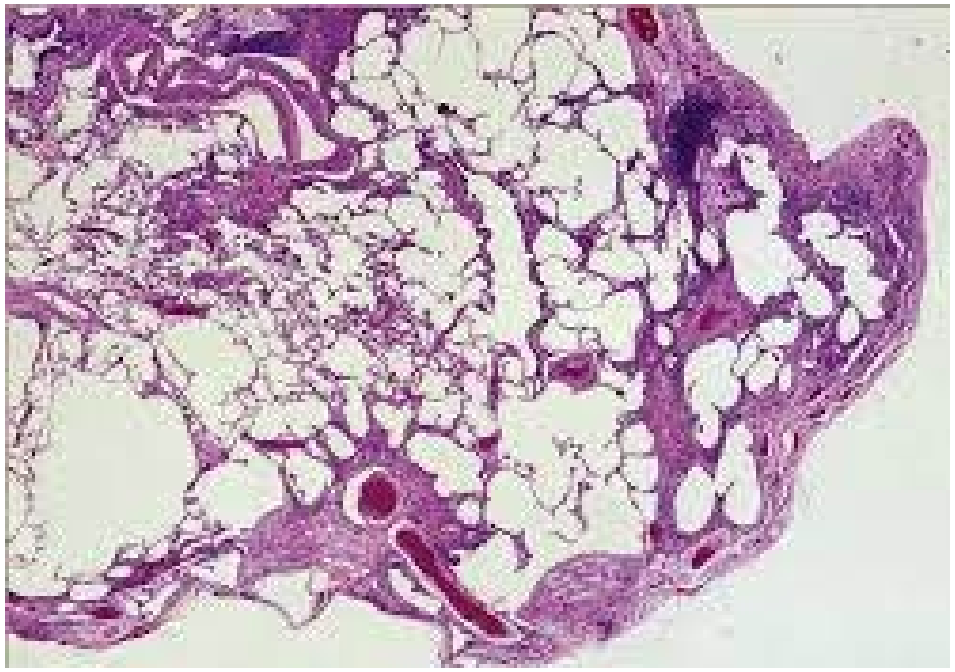
PRACTICE

PRACTICE POINTER

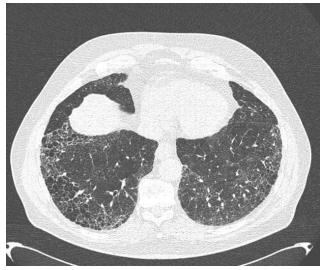
Primary Sjögren syndrome

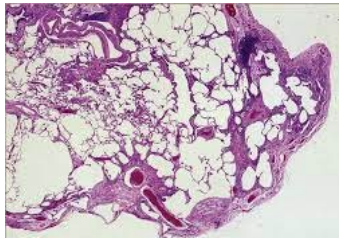
Manuel Ramos-Casals *consultant*[1], Pilar Brito-Zerón *specialist*[1], Antoni Sisó-Almirall *consultant*[2], Xavier Bosch *consultant*[3]

NIU



NIU





- Segundo patrón en frecuencia
- Reticulación subpleural, bronquiolectasias de tracción, lesiones quísticas distales subpleurales en forma de “panal de abeja”
- Afectación heterogénea y fibrótica pulmonar
- Vidrio deslustrado ausente o en pequeña proporción
- Comparado con NIU de FPI:
  - mayor frecuencia mujeres, mayor edad y en anatomía patológica presencia folículos linfoides con centro germinal en línea de avance de la fibrosis
- Irreversible con alta probabilidad de progresión a pesar de tratamiento

Enfermedad intersticial fibrosante progresiva

AMERICAN JOURNAL OF
Respiratory and
Critical Care Medicine
ATS

AMERICAN THORACIC SOCIETY DOCUMENTS

Idiopathic Pulmonary Fibrosis (an Update) and Progressive Pulmonary Fibrosis in Adults
An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline

Ganesh Raghu, Martine Remy-Jardin, Luca Richeldi, Carey C. Thomson, Yoshikazu Inoue, Takeshi Johkoh, Michael Kreuter, David A. Lynch, Toby M. Maher, Fernando J. Martinez, Maria Molina-Molina, Jeffrey L. Myers, Andrew G. Nicholson, Christopher J. Ryerson, Mary E. Strek, Lauren K. Troy, Marlies Wijsenbeek, Manoj J. Mammen, Tanzib Hossain, Brittany D. Bissell, Derrick D. Herman, Stephanie M. Hon, Fayez Kheir, Yet H. Khor, Madalina Macrea, Katerina M. Antoniou, Demosthenes Bouros, Ivette Buendia-Roldan, Fabian Caro, Bruno Crestani, Lawrence Ho, Julie Morisset, Amy L. Olson, Anna Podolanczuk, Venerino Poletti, Moisés Selman, Thomas Ewing, Stephen Jones, Shandra L. Knight, Marya Ghazipura, and Kevin C. Wilson; on behalf of the American Thoracic Society, European Respiratory Society, Japanese Respiratory Society, and Asociación Latinoamericana de Tórax

Table 4. Definition of Progressive Pulmonary Fibrosis

Definition of PPF
In a patient with ILD of known or unknown etiology other than IPF who has radiological evidence of pulmonary fibrosis, PPF is defined as at least two of the following three criteria occurring within the past year with no alternative explanation*:
1 Worsening respiratory symptoms
2 Physiological evidence of disease progression (either of the following): a. Absolute decline in FVC ⩾5% predicted within 1 yr of follow-up b. Absolute decline in D_{LCO} (corrected for Hb) ⩾10% predicted within 1 yr of follow-up
3 Radiological evidence of disease progression (one or more of the following): a. Increased extent or severity of traction bronchiectasis and bronchiolectasis b. New ground-glass opacity with traction bronchiectasis c. New fine reticulation d. Increased extent or increased coarseness of reticular abnormality e. New or increased honeycombing f. Increased lobar volume loss

Definition of abbreviations: ILD = interstitial lung disease; IPF = idiopathic pulmonary fibrosis; PPF = progressive pulmonary fibrosis.
*Although it is critical to exclude alternative explanations of worsening features for all patients with suspected progression, this is particularly important in patients with worsening respiratory symptoms and/or decline in D_{LCO} given the lower specificity of these features for PPF compared with FVC and chest computed tomography.

Arthritis & Rheumatology
Vol. 74, No. 6, June 2022, pp 1039–1047
DOI 10.1002/art.42075
© 2022 The Authors. *Arthritis & Rheumatology* published by Wiley Periodicals LLC on behalf of American College of Rheumatology.
This is an open access article under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial License, which permits use, distribution and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited and is not used for commercial purposes.

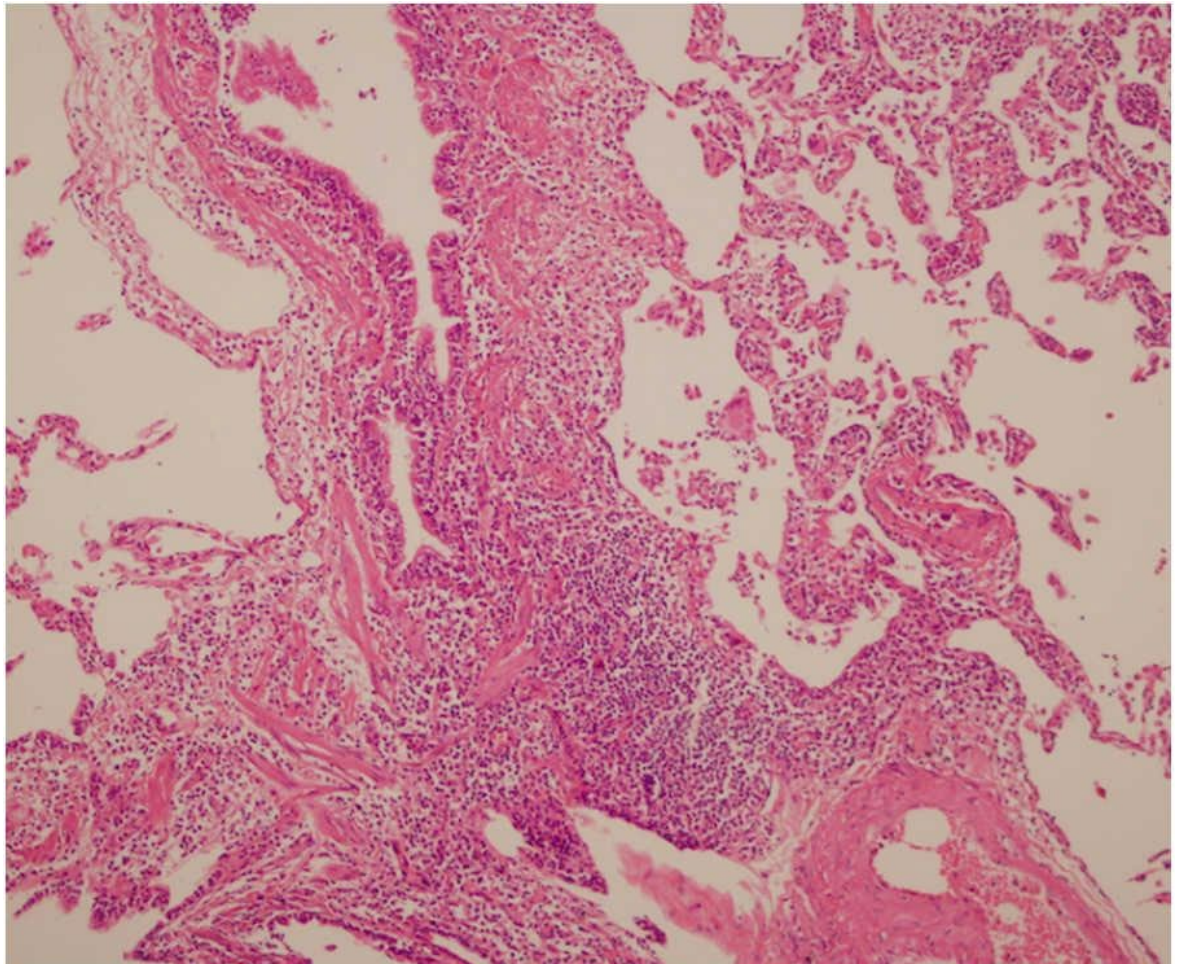
American College of Rheumatology
Empowering Rheumatology Professionals

Nintedanib in Patients With Autoimmune Disease–Related Progressive Fibrosing Interstitial Lung Diseases: Subgroup Analysis of the INBUILD Trial

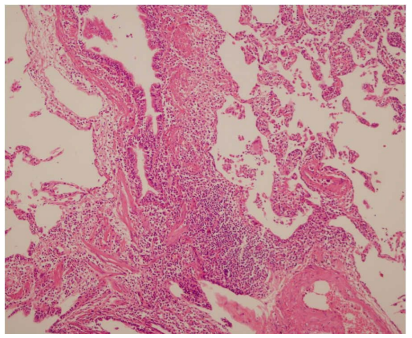
Eric L. Matteson,[1] Clive Kelly,[2] Jörg H. W. Distler,[3] Anna-Maria Hoffmann-Vold,[4] James R. Seibold,[5] Shikha Mittoo,[6] Paul F. Dellaripa,[7] Martin Aringer,[8] Janet Pope,[9] Oliver Distler,[10] Alexandra James,[11] Rozsa Schlenker-Herceg,[12] Susanne Stowasser,[13] Manuel Quaresma,[13] and Kevin R. Flaherty,[14] on behalf of the INBUILD Trial Investigators

- 170 pacientes con EPID secundaria a conectivopatía (7 Sd Sjögren, 5 IPAF)
- Tasa de descenso de FVC a las 52 semanas – 57,9 ml/año en pacientes tratados con nintedanib vs -178,6 ml/año placebo
- Ausencia de heterogenicidad por subgrupos

NIL

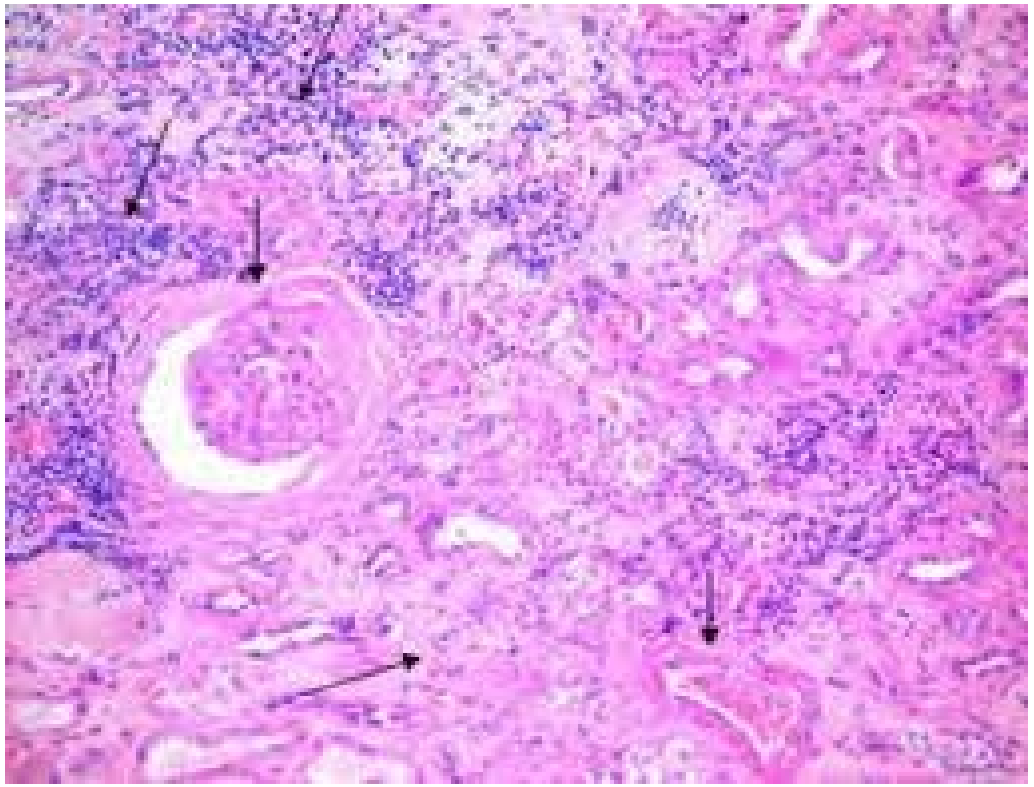


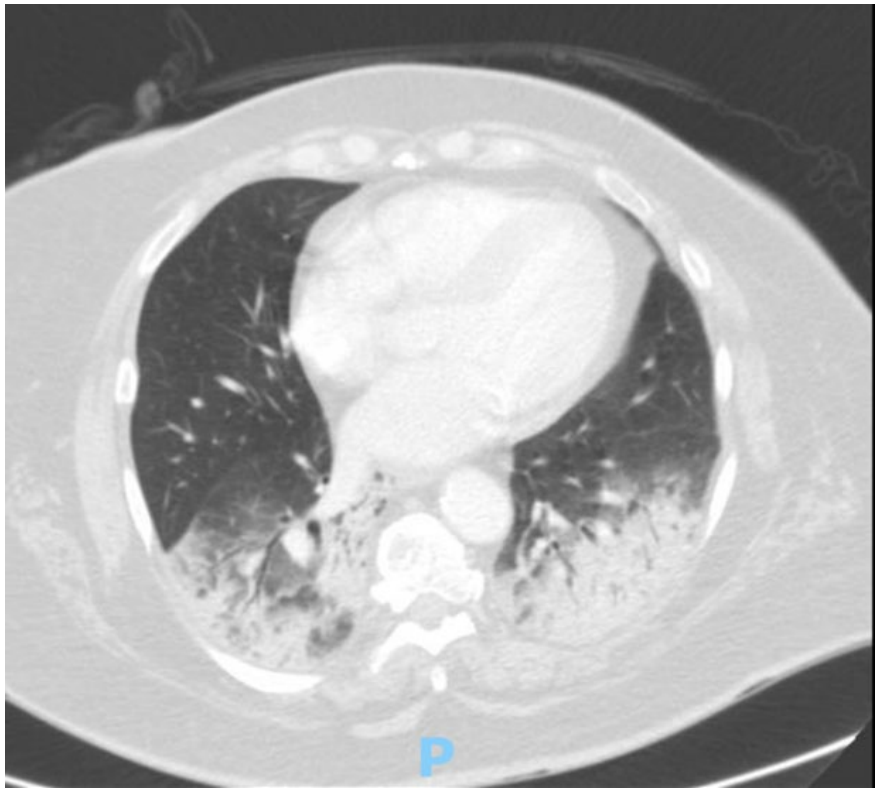
NIL



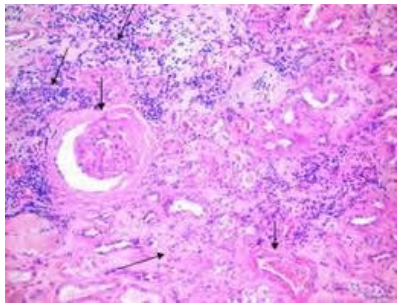
- Continuidad con bronquiolitis folicular
- Proliferación policlonal de linfocitos y células plasmáticas, con folículos linfoides con centro germinal
- Engrosamiento peribroncovascular con reticulación, nódulos en vidrio deslustrado y formación de quistes adyacentes a bronquios con engrosamiento de pared
- Disnea progresiva y tos
- ⬇ FVC y DLCO
- Reversible con potencial progresión a panalización
- Respuesta a corticoides
- Asociación de azatioprina, micofenolato, ciclofosfamida, rituximab

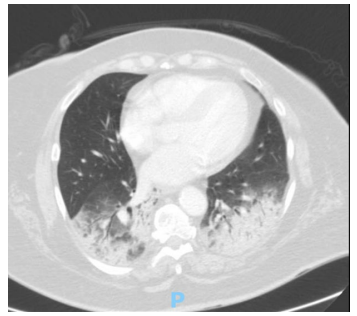
NO





NO

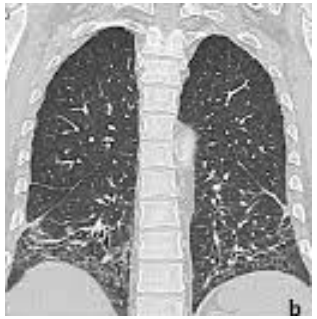


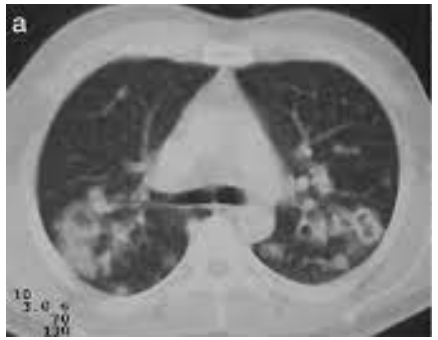


- Infiltrado alveolar bilateral, parcheado cambiante
- Nódulos centrolobulillares
- Áreas con vidrio deslustrado
- Puede asociarse con patrón de NINE
- Buena respuesta inicial a corticoides con recidivas al bajar dosis
- Asociación de azatioprina, micofenolato, ciclofosfamida, infliximab, rituximab, tocilizumab

Otros patrones

- Histiocitosis de células de Langerhans
- Granulomatosis cavitada con poliangeitis
- Sarcoidosis
- Fibroenfisema
- Hemorragia pulmonar relacionada con crioglobulinemia y fibrosis pulmonar rápidamente progresiva



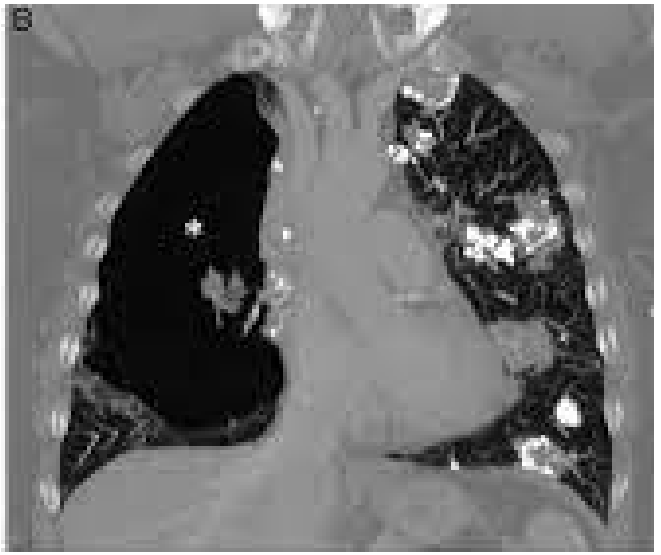


Infecciones pulmonares

- Infecciones de repetición, neumonías 10-35%
- Defecto en aclaramiento mucociliar
- Descenso de inmunidad local
- RGE
- Bronquiectasias
- Patología odonto-parotídea
- Utilización de tratamientos inmunosupresores

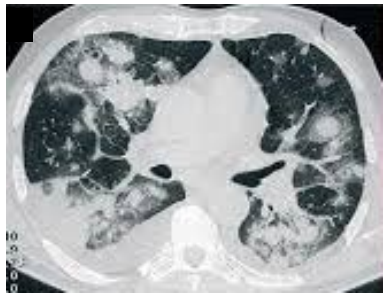
Amiloidosis pulmonar

- 36 casos descritos
- Mujeres
- Disnea, astenia, hemoptisis, dolor pleurítico
- TC tórax:
  - nódulos pulmonares que pueden estar calcificados
- Puede asociarse a NIL
- Necesaria la biopsia pulmonar para descartar linfoma
- Sin tratamiento específico



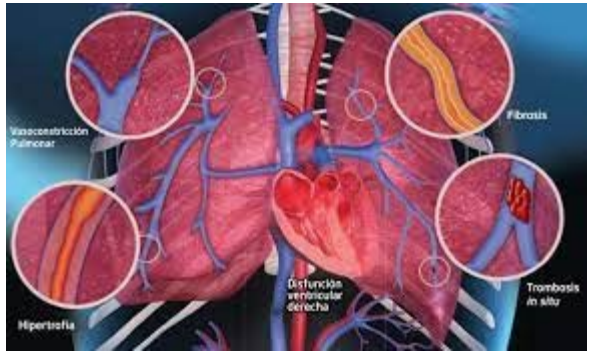
Linfoma pulmonar

- Riesgo 16-44
- Linfoma B del manto y linfoma MALT
- Linfoma pulmonar primario prevalencia 1-2 % en Sd de Sjögren primario
- El linfoma no Hodgkin se relaciona con hipocomplementemia, parotidomegalia, crioglobulinemia tipo II, vasculitis cutánea, deficiencia de CD4, CD4/CD8 disminuida
- TC tórax:
  - nódulo solitario, nódulos múltiples, infiltrados en vidrio deslustrado, derrame pleural, adenopatías mediastínicas
- Supervivencia global a 5 años 65-90%

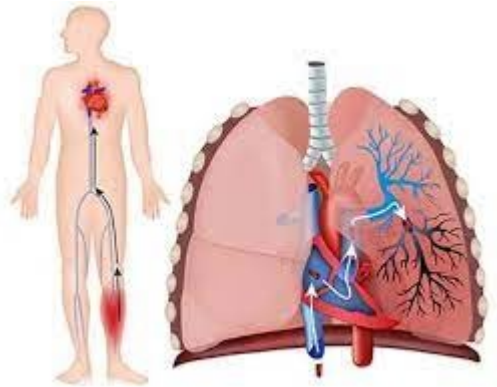


Enfermedad vascular pulmonar

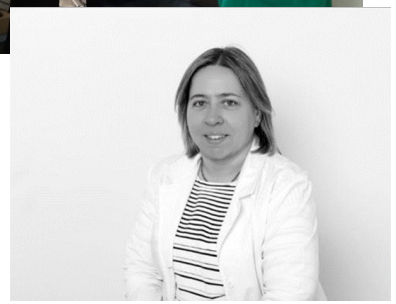
- HTP
  - Mal pronóstico
  - Supervivencia 73% a 1 año y 66% a 3 años



- Enfermedad tromboembólica venosa



Nuestra experiencia



- 11 pacientes, 8 ♀ , edad media 70 años (84-29)
- 6 pacientes EPID precede al diagnóstico de Sjögren

- 3 NINE:
  - 3 Ro+
  - 1 fumador
  - 1 micofenolato y prednisona
  - 2 azatioprina y prednisona
- 3 NIL:
  - 2 Ro y La +
  - 3 micofenolato y prednisona
- 2 NIU
  - 2 Ro+
  - 1 exfumadora
  - 1 pirfenidona
- 2 patrón indeterminado
  - 1 azatioprina y micofenolato

Conclusiones

- Sd Sjögren puede afectar a cualquier nivel del aparato respiratorio
- Prevalencia alta
- TC de alta resolución es la técnica más sensible
- Patología intersticial:
  - Sd Sjögren que desarrolla EPID a lo largo de su evolución
  - EPID idiopática en estudio con diagnóstico de Sd Sjögren
  - EPID fibrosante progresiva
- Aumenta la morbilidad y la mortalidad
- Variabilidad en respuesta a tratamiento
- Necesarios ensayos clínicos y protocolos de tratamiento

rprojo@salud.madrid.org