

## Síndrome de Sjögren primario con derrame pleural



### Primary Sjögren Syndrome With Pleural Effusion

Sr. Director:

El síndrome de Sjögren (SS) es una enfermedad autoinmune inflamatoria crónica que se caracteriza por una infiltración linfocítica de las glándulas exocrinas, especialmente salivares y lacrimales, causantes de los síntomas característicos de xerofthalmía y xerostomía, y que también puede afectar al pulmón, tiroides, riñón o al tracto hepatobiliar. La enfermedad puede presentarse de forma aislada (SS primario) o asociada a otras enfermedades del tejido conectivo (SS secundario). El derrame pleural (DP) en el SS primario está muy poco descrito en la literatura<sup>1</sup>.

Presentamos el caso de una mujer de 40 años, con diabetes mellitus insulino dependiente, que consulta por xerostomía y xerofthalmía de meses de evolución y artromialgias difusas que cursaban de forma intermitente. Las constantes vitales eran normales y el único hallazgo destacable en la exploración física era limitación en la movilidad del hombro derecho. Los análisis de sangre (incluido el valor de la enzima convertidora de la angiotensina) y orina rutinarios, fueron normales. A destacar, factor reumatoide 103 UI/ml (hasta 14 UI/ml), anticuerpos antinucleares (ANA) positivos (1/640) y anticuerpos anti-Ro/SS-A y anti-La/SS-B positivos e inmunoglobulina G 4.050 mg/dl. El test de Schirmer fue positivo en ambos ojos, la biopsia de la glándula salivar menor mostró infiltración linfocitaria grado 2 de Chisholm y la gammagrafía de glándulas salivares fue compatible con SS. Sobre la base de estos resultados se estableció el diagnóstico de SS primario.

Cuatro años más tarde comenzó con dolor pleurítico derecho, sin disnea, tos o expectoración, aunque sí febrícula vespertina. No traumatismo torácico previo, ni contacto con pacientes con tuberculosis. La exploración física fue anodina, salvo semiología de DP derecho. En la tomografía computarizada de tórax se visualizaron lesiones quístico-cavitarias de pared gruesa en el pulmón derecho y un pequeño DP ipsilateral. Se realizó una broncofibroscopia que fue macroscópicamente normal, la baciloscopia y PCR para Mycobacterium tuberculosis en el lavado broncoalveolar fueron negativas. El DP fue un exudado (proteínas totales líquido pleural/suero 0,7; lactato deshidrogenasa [LDH] líquido pleural 597 UI/l y LDH líquido pleural/suero 1,8), leucocitos 5.830/ $\mu$ l (neutrófilos 14%, linfocitos 24%, eosinófilos 16%, macrófagos 46%), con pH, glucosa, amilasa, adenosina desaminasa, marcadores tumorales y N-terminal pro-peptido natriurético cerebral normales, factor reumatoide 58,6 UI/ml, ANA positivos (1/320) y anticuerpos anti-Ro/SS-A y anti-La/SS-B positivos. Los cultivos bacteriológicos y para Mycobacterium tuberculosis, así como la citología para malignidad, fueron negativos. La prueba de la tuberculina fue positiva (12 mm). Mediante videotoracosopia se realizó una biopsia pulmonar (bronquiolitis folicular con áreas de neumonía intersticial linfoide y numerosas células plasmáticas) y pleural (infiltración por células mononucleares). El DP desapareció tras la cirugía y no volvió a reaparecer en 2 años de seguimiento.

El diagnóstico del SS se establece sobre la base de 6 criterios<sup>2</sup>: 2 subjetivos (síntomas oculares y orales) y 4 objetivos que incluyen signos oculares y orales, y hallazgos histopatológicos y serológicos (ANA y anticuerpos anti-Ro/SS-A o anti-La/SS-B). El diagnóstico de SS requiere al menos 4 de los 6 criterios (incluyendo los hallazgos histopatológicos y serológicos), o 3 de los 4 criterios objetivos. Nuestra paciente presenta síntomas oculares (xerofthalmía) y orales (xerostomía), tiene un test de Schirmer positivo, la glándula salivar menor presenta una infiltración linfocitaria (con una gammagrafía salivar compatible) y los anti-Ro/SS-A y anti-La/SS-B son positivos. No se evidenciaron datos de otras enfermedades del tejido conectivo como artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico o esclerodermia, por lo que el diagnóstico de SS primario parece confirmado.

El DP en el SS primario es muy poco frecuente. En una revisión de cuatro series que incluyen a 487 pacientes, solamente 5 SS presentaban un DP (1%) y 3 de ellos correspondían a SS secundarios (2 presentaban una artritis reumatoide y uno un lupus eritematoso sistémico)<sup>3,4</sup>. No obstante, en un estudio de 573 pacientes con SS primario, el 5,7% (30/522) tenían un DP, sin que los autores proporcionen más detalles al respecto<sup>5</sup>. En la literatura de habla inglesa solamente se han descrito 10 casos de SS primario y DP<sup>6-15</sup>, si bien uno parece secundario a una insuficiencia cardiaca acompañante<sup>15</sup>. Aunque no existen criterios que definan cuándo un DP puede deberse a un SS primario, todos suelen presentar unas características comunes: DP uni o bilaterales que corresponden a exudados linfocíticos, con un recuento de células nucleadas comprendido entre 1.500-11.000/ $\mu$ l y con valores de pH, glucosa o adenosina desaminasa normales (tabla 1). La determinación de anticuerpos anti-Ro/SS-A, factor reumatoide y ANA no siempre se lleva a cabo para establecer el diagnóstico (6/9 [66,7%]; 4/9 [44,4%] y en 2 fue negativo) y 3/9 [33,3%], respectivamente). La biopsia pleural es inespecífica y solamente muestra un infiltrado linfocitario. La evolución del DP suele ser favorable ya que la mayoría responde a los corticoides e incluso puede desaparecer de forma espontánea. En el caso que describimos, los resultados del líquido pleural confirman que el DP es debido al SS. El predominio del DP fue eosinófilo (16%), dato no descrito hasta la actualidad, si bien el recuento de células mononucleares también fue elevado (70%). Este predominio no parece atribuible a la entrada de aire o sangre en el espacio pleural, ya que la técnica no fue traumática, el líquido era seroso y solamente se hizo una toracocentesis. Los datos analíticos del líquido y el tiempo de seguimiento permiten descartar la posibilidad de que el DP fuera de otro origen (neoplásico, paraneumónico o tuberculoso, como causas más frecuentes de exudado pleural en nuestro medio). Tampoco en este periodo de seguimiento la paciente desarrolló otra enfermedad del tejido conectivo que pueda ser la responsable del DP. El DP se resolvió de forma espontánea, sin necesidad de corticoides, como se ha descrito previamente<sup>6</sup>.

En resumen, a pesar de que el DP es una manifestación poco frecuente del SS primario, esta posibilidad debe tenerse en cuenta en aquellos pacientes con esta enfermedad en los que la etiología del DP no esté clara. Su diagnóstico de certeza requiere, sin embargo, además de unas características bioquímicas determinadas, un periodo de seguimiento largo para poder descartar otras causas de DP.

**Tabla 1**  
Características de los casos descritos de síndrome de Sjögren primario y derrame pleural

Referencia	Sexo	Edad	Lateralidad	Exudado (criterios de Light)	Recuento total células nucleadas (células/ $\mu$ l)	Recuento células nucleadas (%)	AC anti-SSA y anti-SSB	Factor reumatoide (UI/ml)	ANA	Glucosa (mg/dl)	ADA (U/l)	Resolución	
Alvarez-Sala et al. <sup>6</sup>	M	64	Bilateral	Sí	ND	Predominio linfocitos	ND	-	ND	Normal	ND	Espontánea	
Ogihara et al. <sup>7</sup>	H	62	Derecho	Sí	2.600	39% linfocitos, 57% monocitos	+	ND	ND	131	Normal	Corticoides	
Suzuki et al. <sup>8</sup>	M	53	Izquierdo	Sí	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	Corticoides Ciclofosfamida	
Kawamata et al. <sup>9</sup>	H	70	Izquierdo	Sí	11.000	99% mono-nucleares	+	80,9	ND	ND	ND	Corticoides	
Horita et al. <sup>10</sup>	H	73	Bilateral	Sí	2.400	Más linfocitos que neutrófilos	+	ND	ND	88	ND	No respuesta corticoides Tetraciclina intrapleural Corticoides	
Teshigawara et al. <sup>11</sup>	H	65	Bilateral	Sí	1.520	84% linfocitos	+	-	+	ND	ND	Corticoides	
Makimoto et al. <sup>12</sup>	H	63	Bilateral	Sí	ND	Predominio linfocitos	+	ND	+	ND	ND	Corticoides	
Ohe et al. <sup>13</sup>	M	58	Bilateral	Sí	ND	ND	ND	ND	ND	89	Normal	Corticoides Albúmina Diuréticos Hidroxicloroquina	
Ma et al. <sup>14</sup>	M	42	Bilateral	Sí	5.000	98% mono-nucleares	+	75,3	+	ND	12		
Yamasaki et al. <sup>15</sup>	M	49	Derecho	Insuficiencia cardiaca congestiva asociada.	No datos bioquímicos del líquido pleural								
Presente estudio	M	44	Derecho	Sí	5.830	16% eosinófilos 24% linfocitos 46% macrófagos	+	58,6	+	111	44	Espontánea	

AC: anticuerpos; ADA; adenosina desaminasa; ANA; anticuerpos antinucleares; H: hombre; M: mujer; ND: no determinado; (+); positivo; (-): negativo.

## Bibliografía

1. Kolosi M, Riemer EC, Highland KB. Pulmonary involvement in Sjögren syndrome. *Clin Chest Med*. 2010;31:489-500.
2. Vitali C, Bombardieri S, Jonsson R, Moutsopoulos HM, Alexander EL, Carsons SE, et al. European Study Group on Classification Criteria for Sjögren's Syndrome. 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.
3. Bouros D, Pneumatikos I, Tzouveleki A. Pleural involvement in systemic autoimmune disorders. *Respiration*. 2008;75:361-71.
4. Strimlan CV, Rosenow EC 3rd, Divertie MB, Harrison EG Jr. Pulmonary manifestations of Sjögren's syndrome. *Chest*. 1976;70:354-61.
5. Lin DF, Yan SM, Zhao Y, Zhang W, Li MT, Zeng XF, et al. Clinical and prognostic characteristics of 573 cases of primary Sjögren's syndrome. *Chin Med J*. 2010;123:3252-7.
6. Alvarez-Sala R, Sanchez-Toril F, Garcia-Martinez J, Zaera A, Masa JF. Primary Sjögren syndrome and pleural effusion. *Chest*. 1989;96:1440-1.
7. Ogihara T, Nakatani A, Ito H, Irokawa M, Ban S, Takahashi A, et al. Sjögren's syndrome with pleural effusion. *Intern Med*. 1995;34:811-4.
8. Suzuki H, Hickling P, Lyons CB. A case of primary Sjögren's syndrome, complicated by cryoglobulinaemic glomerulonephritis, pericardial and pleural effusions. *Br J Rheumatol*. 1996;35:72-5.
9. Kawamata K, Haraoka H, Hirohata S, Hashimoto T, Jenkins RN, Lipsky PE. Pleurisy in primary Sjögren's syndrome: T cell receptor beta-chain variable region gene bias and local autoantibody production in the pleural effusion. *Clin Exp Rheumatol*. 1997;15:193-6.
10. Horita Y, Miyazaki M, Kadota J, Watanabe T, Yamashita M, Nishiura K, et al. Type II diabetes mellitus and primary Sjögren's syndrome complicated by pleural effusion. *Intern Med*. 2000;39:979-84.
11. Teshigawara K, Kakizaki S, Horiya M, Kikuchi Y, Hashida T, Tomizawa Y, et al. Primary Sjögren's syndrome complicated by bilateral pleural effusion. *Respirology*. 2008;13:155-8.
12. Makimoto G, Asano M, Fujimoto N, Fuchimoto Y, Ono K, Ozaki S, et al. Bilateral pleural effusions as an initial presentation in primary Sjögren's syndrome. *Case Rep Rheumatol*. 2012;2012:640353.
13. Ohe M, Hashino S, Ohara K. A case of primary Sjögren's syndrome with polyserositis. *East J Med*. 2014;19:54-7.
14. Ma D, Lu H, Qu Y, Wang S, Ying Y, Xiao W. Primary Sjögren's syndrome accompanied by pleural effusion: A case report and literature review. *Int J Clin Exp Pathol*. 2015;8:15322-7.
15. Yamasaki Y, Suzuki K, Kamijima R, Asari Y, Tsuchida K, Mizushima M, et al. Combined disease with pulmonary arterial hypertension and pulmonary venous hypertension revealed after treatment of heart failure with preserved ejection fraction in a case with primary Sjögren syndrome. *Mod Rheumatol*. 2015:1-4. <http://dx.doi.org/10.3109/14397595.2015.1059989>

Lucía Ferreiro<sup>a,b,\*</sup>, Esther San José<sup>b,c</sup>, Juan Suárez-Antelo<sup>a</sup> y Luis Valdés<sup>a,b</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Neumología, Complejo Hospitalario Clínico Universitario de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, España

<sup>b</sup> Grupo Interdisciplinar de Investigación en Neumología, Instituto de Investigaciones Sanitarias de Santiago (IDIS), Santiago de Compostela, España

<sup>c</sup> Servicio de Análisis Clínicos, Complejo Hospitalario Clínico Universitario de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, España

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [lferfer7@gmail.com](mailto:lferfer7@gmail.com) (L. Ferreiro).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.arbres.2017.03.009>

0300-2896/

© 2017 SEPAR. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.