

## **Sjögren's Syndrome and Usefulness of Impression Cytology of Conjunctiva**

# Síndrome de Sjögren y Utilidad de la Citología de Impresión Conjuntival

<sup>1</sup>Carlos Medina MD

<sup>2</sup>Ivanna Niño MD

Recibido: 06/11/14

Aceptado: 28/12/14

### **Resumen**

El Síndrome de Sjögren es considerado una enfermedad crónica y autoinmune que se caracteriza por resequedad de mucosas principalmente oral y ocular dada por una disminución o ausencia de las secreciones glandulares por interacción celular y humoral cuyo resultado es un infiltrado linfoplasmocítico y presencia de auto anticuerpos y mediadores inflamatorios solubles respectivamente.

Dichas características, los cambios histopatológicos y la ausencia de patógenos identificados son los que permiten determinar el carácter autoinmune de esta patología. La

<sup>1</sup>Docente Postgrado Oftalmología,  
Fundación Universitaria Sanitas Bogotá Colombia

<sup>2</sup>Residente 3 año Oftalmología,  
Fundación Universitaria Sanitas. Bogotá Colombia

Correspondencia:  
Dra. Ivanna Niño  
Cra 7ª N 135-78 Bogotá, Colombia.  
Cel. 3125235208  
gloria\_ivanna@hotmail.com

confirmación del componente inflamatorio se hace mediante el análisis histopatológico de la glándula salivar donde se observa presencia de infiltrado linfoplasmocítico benigno, focal observado en la mayoría de los acinos examinados.

Para determinar el compromiso ocular es importante una anamnesis y examen oftalmológico completo que incluya pruebas para determinación de la calidad y cantidad de la película lagrimal, complementado con pruebas como la citología de impresión conjuntival, la cual se considera una prueba fácil, automatizada y que permite determinar las anomalías morfológicas de las células conjuntivales superficiales; esta es una ayuda diagnóstica que determina el grado de afectación existente a nivel ocular, no sólo en esta sino en otras patologías que tengan compromiso de la superficie ocular .

Se realizó una búsqueda electrónica que incluyera los términos claves, se identificaron las publicaciones relevantes y se realizó una síntesis de la información que comprendiera síndrome de Sjögren y citología de impresión conjuntival.

## **Abstract**

The Sjögren syndrome is considered an autoimmune chronic disease that dries up the mucus, specially the oral and ocular ones due to an absence or decrease of the glandular secretions because of a cellular and a humoral interaction causing a linfoplasmocithic filtering and showing auto-antibodies and soluble inflammatory mediators.

The characteristics described above, plus the histopathological changes and the

nonappearance of identified pathogens, allows us to determine the autoimmune nature of this pathology. In order to confirm the inflammatory component, a histopathological analysis can be placed in the salivary gland where it shows benign linfoplasmocithic filtering in almost all of the analyzed acini.

A full anamnesis is very important to establish the ocular damage as well as an ophthalmic examination that include tests to determine the quantity and quality of the lacrimal layer along with other tests such as the conjunctival impression cytology. This examination is considered an easy automatized test that let to determine morphological anomalies in the conjunctival surface cells. It is definitely a diagnosis tool to determine the ocular damage level not only for this disease but also for others in which the ocular surface is compromised.

An electronic search was performed including MeSH terms, all relevant publications were identified and a summary of reports considering Sjögren Syndrome and conjunctival impression cytology is presented.

## **Introducción**

El presente trabajo tiene por objeto la revisión del Síndrome de Sjögren y cómo puede la citología de impresión ayudar en el diagnóstico primario, siendo un método sencillo, reproducible y eficaz.

## **Metodología**

Se realizó una búsqueda Medline, LILACS, incluyendo los términos Sjögren, Dry eye

diagnosis, impression cytology, incluyendo estudios desde el año 1992 hasta la actualidad, obteniendo un total de 53 artículos, de los cuales se incluyeron para nuestro trabajo 21 artículos que consideramos aportaban información de interés a esta publicación.

## Desarrollo y Discusión

El Síndrome de Sjögren (SS) constituye una enfermedad crónica, autoinmune, que se produce por una infiltración linfocítica progresiva de las glándulas exocrinas y ocasiona disminución de las secreciones por la atrofia y sustitución del tejido glandular por adipocitos. Se caracteriza clínicamente por la resequeadad de mucosa oral (xerostomía) y ocular (queratoconjuntivitis seca), debido a la disminución o ausencia de secreciones glandulares, siendo estas las principales manifestaciones clínicas en estos pacientes que se presentan en el 95 % de los casos <sup>1,2,16</sup>

Este síndrome puede tener una presentación aislada constituyendo la forma primaria de la enfermedad o estar asociado a otras enfermedades autoinmunes dentro de las cuales las más frecuentemente relacionadas son la artritis reumatoidea y el lupus eritematoso sistémico (Tabla 1) <sup>1,24</sup>.

El SS primario afecta principalmente a las mujeres con una relación 13:1, preferentemente entre la cuarta y quinta década de la vida. Su prevalencia en la población es de 0.5-2.7%, sin embargo es una enfermedad poco diagnosticada <sup>3</sup>

Ante la sospecha de un paciente con SS, los síntomas de sequedad oral que se deben investigar son: <sup>4</sup>

- Sensación de boca seca
- Dificultad para hablar

- Dificultad para comer
- Halitosis
- Alteración del sabor de los alimentos
- Sensación de ardor o quemazón bucal y labial
- Intolerancia para alimentos ácidos y picantes
- Múltiples caries
- Enfermedad periodontal grave
- Candidiasis oral.

Los síntomas de sequedad ocular que se deben investigar son:

- Falta de lagrimeo
- Sensación de fatiga visual
- Parpadeo excesivo
- Fotofobia
- Sensación de cuerpo extraño
- Disminución leve de la agudeza visual
- Prurito
- Inyección conjuntival
- Sobreinfecciones a repetición
- Úlceras corneales dolorosas.

Un paciente con sospecha clínica de SS requiere confirmar que los síntomas son sugestivos de un síndrome seco y esos síntomas deben estar presentes por un periodo mínimo de al menos 3 meses. También es importante excluir otras causas no autoinmunes de sequedad ocular/oral y tener en cuenta que también existen una serie de síntomas extra glandulares que se presentan cuando la enfermedad tiene una evolución más larga y que pueden ayudar en el enfoque diagnóstico. (Tabla 2) <sup>4, 5,9,15</sup>.

La edad al momento del diagnóstico del SS tiene un papel significativo en la expresión clínica e inmunológica de la enfermedad, pues en los pacientes jóvenes se ha identificado un menor grado de síntomas secos y un mayor

compromiso sistémico, mientras que en los pacientes adultos existe una menor prevalencia de manifestaciones sistémicas e inmunológicas con importantes manifestaciones oculares <sup>5</sup>.

Para el diagnóstico de SS existen criterios diagnósticos americanos y europeos los cuales tiene una sensibilidad y especificidad aproximada del 96%. (Tabla 3) <sup>1,7</sup>.

El ojo seco en el SS constituye un desorden de la película lagrimal debido a un déficit de lágrimas y en sus primeras fases puede que no exista disminución del volumen de la secreción lagrimal sino alteraciones cualitativas de la secreción lo cual puede retrasar el diagnóstico.

En una fase clínicamente activa del ojo seco, se presentan cambios en el epitelio conjuntival. Se desarrolla una transición que se considera patológica del epitelio estratificado no queratinizado de la conjuntiva y córnea, a epitelio queratinizado denominado metaplasia escamosa.

El diagnóstico de ojo seco se realiza con información obtenida desde la historia clínica, biomicroscopía donde se incluyen las pruebas de tiempo de ruptura de la película lagrimal (BUT), el test de Schirmer y test básicos de secreción, pero ninguna de estas pruebas es diagnóstica.

La citología de impresión conjuntival constituye una prueba de gran valor para el diagnóstico ya que permite determinar fases tempranas de la enfermedad frente a la sospecha clínica y de este modo iniciar tratamiento oportuno. En esta prueba de citología de impresión conjuntival se puede determinar la metaplasia escamosa que se produce por la queratinización que se genera.

La citología de impresión fue inicialmente descrita por Larmande y Timsit en 1954 para el diagnóstico de neoplasias escamosas de la

superficie ocular, sin embargo solo fue hasta 1980 que se encontraron cambios específicos en la citología relacionados con el SS <sup>20</sup>.

La citología de impresión es un examen que se realiza bajo anestesia tópica con una tirilla de papel de filtro de acetato de celulosa con una pinza, la cual se coloca sobre la superficie ocular en las áreas a estudiar. La tirilla debe permanecer por unos segundos sobre la conjuntiva y córnea y posteriormente se retira. Las áreas en donde se realiza la toma de muestra son: conjuntiva bulbar subpalpebral superior, conjuntiva bulbar expuesta (trígonos conjuntivales medial y lateral), conjuntiva bulbar subpalpebral inferior, limbo corneal y centro de la córnea, de allí se arrastraran 1 o 2 capas superficiales del epitelio conjuntival y corneal. Las tirillas se fijan en etanol al 96% y se tiñen con ácido peryódico de Schiff (PAS) y hematoxilina. Después se colocan en xilol para completar la deshidratación y aclarar el papel de filtro, y por último se colocan permanentemente en resina Entellan. Las muestras ya teñidas se estudian al microscopio óptico <sup>6,20,21</sup>

Las características que se observan en las muestras tomadas son:

- Número de células caliciformes (células secretoras).
- Alteraciones en el núcleo celular.
- Relación núcleo/citoplasma.
- Presencia de queratinización.
- Metaplasia celular.

Este examen de citología de impresión permite clasificar el grado de metaplasia escamosa basados en parámetros morfológicos y morfométricos.

Según esto se clasifica de la siguiente manera: (Tabla 4) <sup>11,12,14</sup>

Teniendo en cuenta estos hallazgos, múltiples estudios se han realizado encontrando características específicas relacionadas con el SS.

Los estudios clínicos han comparado el resultado de la citología de impresión conjuntival en población de pacientes sanos, pacientes con SS y pacientes con queratoconjuntivitis sicca, y se ha determinado que el grado de metaplasia escamosa es significativamente mayor en los pacientes con SS; y que, además del mayor compromiso, los pacientes presentan una epitelopatía provocada por el proceso inflamatorio crónico por el componente sistémico de la enfermedad, lo que genera que todas las áreas conjuntivales estén afectadas casi con el mismo grado de intensidad de metaplasia escamosa. Esto a diferencia de los pacientes con queratoconjuntivitis sicca que presentan compromiso localizado afectando más frecuentemente el área bulbar superior e interpalpebral<sup>11,13</sup>

Los hallazgos más frecuentes encontrados en pacientes con SS comparados con pacientes con otras entidades que producen ojo seco como la blefaritis seborreica, deficiencia de la película lacrimal acuosa y pacientes sanos, fue la metaplasia escamosa extensa de conjuntiva bulbar temporal y bulbar inferior, pérdida de células caliciformes de la conjuntiva bulbar temporal y agregados mucosos de la conjuntiva bulbar, y células inflamatorias intercaladas con células epiteliales en la conjuntiva tarsal inferior, datos estadísticamente significativos. Adicionalmente se menciona que el grado de infiltrado celular inflamatorio conjuntival se correlaciona con la presencia de metaplasia escamosa extensa en los pacientes con SS, hallazgos también estadísticamente significativos. En conclusión los autores especulan que la metaplasia escamosa está dada por compromiso

primario disfuncional del sistema inmune en los pacientes con Sjogren.

Rivas L y colaboradores determinaron que los hallazgos clínicos y los encontrados bajo biomicroscopía fueron similares entre los pacientes con SS y pacientes con ojo seco de causa no sistémica, al realizar pruebas clínicas y de laboratorio tales como Schirmer, BUT, tinción con rosa de bengala, lactoferrina y osmolaridad, entre otros. No encontraron diferencias estadísticamente significativas en la sensibilidad de estas pruebas entre los pacientes con SS primario y la queratoconjuntivitis sicca.<sup>17</sup>

Adicionalmente los autores refieren que los pacientes con SS presentan una menor densidad de células caliciformes de la conjuntiva comparadas con los hallazgos encontrados en pacientes sanos y en los pacientes que cursan con queratoconjuntivitis sicca.

También se demuestra una correlación importante entre el grado de metaplasia escamosa y la densidad de linfocitos y células plasmáticas, relación que contribuye positivamente al diagnóstico oftalmológico de SS primario.

Rodríguez M y colaboradores, consideran que pueden existir variaciones individuales dependiendo la presión ejercida sobre el epitelio en el momento de la toma de la muestra, lo cual podría influir en la cantidad del material recogido, por ejemplo al estimular el paciente, la lagrime podría impedir la adherencia de las células al papel obteniendo una escasa cantidad de material. Recomiendan, entonces, que el recuento sea muy cuidadoso, observando toda la muestra más que cada campo individualmente, ya que la información topográfica es de mayor valor que los campos individuales.<sup>14</sup>

También se considera que la comparación entre los resultados de la biopsia conjuntival y la citología de impresión confirman que esta

última proporciona la misma información que la biopsia por lo tanto abogan por que esta técnica no invasiva podría sustituir la biopsia salivar en la confirmación del diagnóstico de SS.

Múltiples estudios determinan la necesidad de un estudio sistémico completo con el fin de determinar la etiología primaria o secundaria de este síndrome, antes que hacer una citología para determinar los grados de metaplasia escamosa, pues en ambos casos se podrá encontrar menor densidad de células epiteliales por milímetro cuadrado.

## Conclusión

Es importante generar más estudios que permitan dilucidar las áreas comprometidas por metaplasia escamosa. También es importante

aclarar si los resultados obtenidos con la citología de impresión se ven afectados en los pacientes que ya están siendo sometidos a tratamientos sistémicos para patologías concomitantes, lo que podría limitar su poder de diagnóstico en estos pacientes.

Los resultados reportados por los diferentes grupos de investigación, dan como respuesta que la citología de impresión es un método que podría acercarnos al diagnóstico de SS de forma más temprana y de manera menos invasiva, con una sensibilidad y especificidad cercana a la obtenida con la biopsia de glándula salival.

Se considera que los hallazgos encontrados son un paso importante hacia el diagnóstico oftalmológico y que abre una línea de investigación en nuestra especialidad que permitirá tener diagnósticos más certeros y tempranos.

## Tablas

<b>Enfermedades autoinmunes sistémicas</b>	Lupus eritematoso sistémico
	Artritis reumatoidea
	Esclerosis sistémica
<b>Enfermedad Mixta de Tejido conectivo</b>	Miopatías inflamatorias
	Enfermedad de Still del adulto
	Sarcoidosis
<b>Enfermedades autoinmunes organoespecíficas</b>	Tiroiditis autoinmune
	Cirrosis biliar primaria
	Hepatitis autoinmune
	Pancreatitis autoinmune
	Enfermedad inflamatoria intestinal
	Colangitis
	Miastenia Grave
<b>Infecciones víricas crónicas</b>	Hepatitis C
	VIH

**Tabla 1.** Enfermedades asociadas con Síndrome de Sjogren.

Síntomas y signos	Frecuencia de presentación (%)
Artritis y artralgiyas no erosivas	37-76%
Síntomas gastrointestinales: reflujo, dispepsia, diarrea, estreñimiento	54%
Enfermedad pulmonar: tos crónica, bronquitis recurrente, alveolitis, fibrosis	29%
Tiroiditis autoinmune	25-33%
Fenómeno de Raynaud	16-28%
Vasculitis cutánea	12%
Neuropatía periférica	7%
Dermatopatías	7%
Compromiso renal. Proteinuria, acidosis tubular renal, nefritis intersticial, glomerulonefritis	6%

**Tabla 2.** Manifestaciones extraglandulares en Síndrome de Sjogren.

<b>Síntomas Oculares</b> Respuesta positiva a al menos una de las siguientes:
a. ¿Ha tenido usted diariamente, persistentemente, la molestia de ojos secos durante más de 3 meses?
b. ¿Tiene usted la sensación recurrente de arena en los ojos?
c. ¿Usa usted lágrimas artificiales más de 3 veces al día?
<b>Síntomas orales</b> Respuesta positiva a al menos una de las siguientes:
a. ¿Ha tenido usted diariamente la sensación de boca seca durante más de 3 meses?
b. ¿Ha tenido usted persistentemente o recurrentemente, aumento del tamaño de las glándulas salivales?
c. ¿Toma usted frecuentemente líquidos para facilitar la deglución de alimentos sólidos?
<b>Signos oculares</b> Evidencia objetiva de compromiso ocular, determinada por el resultado positivo de al menos una de las siguientes 2 pruebas
a. Prueba de Schirmer (< 5mm en 5 minutos)
a. Prueba de Rosa de Bengala (> 4)
<b>Características histopatológicas</b> Puntaje por focos >1 en la biopsia de glándulas salivales accesorias o menores
<b>Compromiso de glándulas salivales</b> Evidencia objetiva de compromiso salival, determinada por el resultado positivo de al menos 1 de las siguientes 3 pruebas
a. Gammagrafía salival (hipo captación)
b. Sialografía de parótida
c. Flujo salival sin estímulo disminuido (<1.5 mililitros en 15 minutos)
<b>Auto anticuerpos</b> presencia, en suero, de al menos uno de los siguientes
a. Anticuerpos antinucleares
b. Anticuerpos anti-Ro/SSA o anti-La/SSB
c. Factor reumatoideo

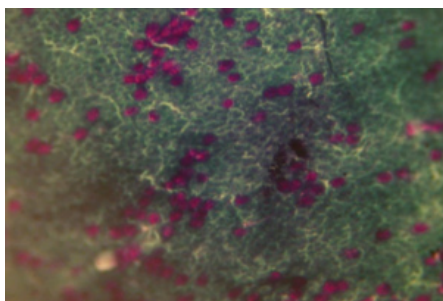
**Tabla 3 .** Criterios Diagnósticos en Síndrome de Sjogren



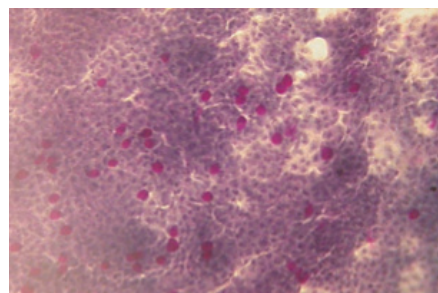
	GRADO	0	1	2	3	4	5
CONJUNTIVA	DENSIDAD DE CÉLULAS CALICIFORMES CONJUNTIVALES	mayor de 400 células /mm <sup>2</sup>	300-400 células/mm <sup>2</sup>	200-300 células/mm <sup>2</sup>	50-200 células/mm <sup>2</sup>	10-50 células/mm <sup>2</sup>	menos de 10 células /mm <sup>2</sup>
	CITOPLASMA	PAS- Positivo	PAS - Positivo	PAS - Positivo	Débilmente PAS-Positivo	PAS- Negativo	
	ÁREA CÉLULAS EPITELIALES NO SECRETORAS	200-300µm <sup>2</sup>	300-400µm <sup>2</sup>	350-500µm <sup>2</sup>	500-900µm <sup>2</sup>	900-1600µm <sup>2</sup>	Mayor de 1600µm <sup>2</sup>
	RADIO NÚCLEO : CITOPLASMA	1:2-1:3	1:3-1:4	1:5.	1:10.	1:20.	1:30.
CÓRNEA	ÁREA CELULAR	300-350µm <sup>2</sup>	300-400µm <sup>2</sup>	500-1000µm <sup>2</sup>	1000-1800µm <sup>2</sup>	1800-2500µm <sup>2</sup>	Mayor de 2500µm <sup>2</sup>
	RADIO NÚCLEO : CITOPLASMA	1:03	1:4.	1:8.	1:15.	1:20.	1:30.
OTROS	UNIONES CELULARES	Las células conjuntivales están unidas al igual que las células corneales, tienen citoplasma eosinófilo, núcleo redondo y sin alteraciones	Las células epiteliales conjuntivales y corneales generalmente esta unidas, pero en algunos casos con algo de separación, tienen citoplasma eosinófilo, y núcleo normal.	Las células conjuntivales y corneales algo separadas, citoplasma eosinófilo, ocasionalmente binucleadas	Las células conjuntivales y corneales frecuentemente aisladas, citoplasma metacromático, núcleo alterado (binucleado, picnótico, o anucleado)	Las células conjuntivales y corneales aisladas, citoplasma basófilo, débil queratinización, núcleo picnótico o ausente	Las células conjuntivales y corneales aisladas, queratinizadas, citoplasma basófilo, núcleo lítico o ausente.

Tabla 4. Graduación de Metaplasia escamosa

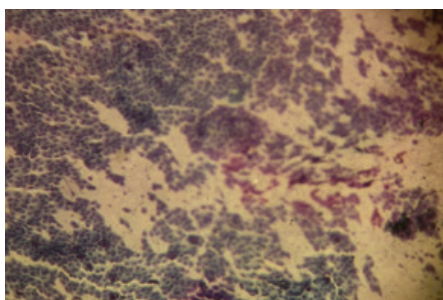
## Figuras



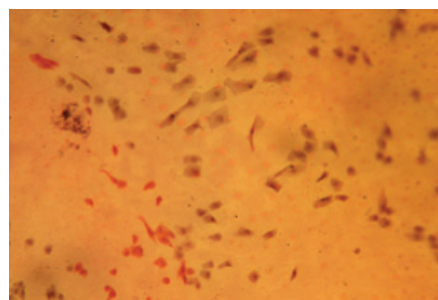
Metaplasia Escamosa Grado 0



Metaplasia Escamosa Grado 1



Metaplasia Escamosa Grado 2



Metaplasia Escamosa Grado 3

Cortesía Dr Marcel Avila de la Unidad de Superficie Ocular, Sociedad de Cirugía Ocular Bogotá, Colombia.



## Bibliografía

1. Talal N. Sjögren's syndrome: historical overview and clinical spectrum of disease. *Rheum Dis Clin NA* 1992; 18: 507-516
2. Ramos-Casals M, Brito-Zerón P. Emerging biological therapies in primary Sjögren's syndrome. *Rheum* 2007;46:1389-1396
3. Homma M, Sugai S, Tojo T, Miyasaka N, Akisuki M, Sjögren's syndrome. State of art. Amsterdam, Kluger. 1994
4. Kruszka P, O'Bryan R. Diagnosis and management of Sjögren Syndrome. *Am Fam Physicians* 2009;79:465-470
5. Brito Zerón P, Soria N, Muñoz S, et al. Prevalence and clinical relevance of autoimmune neutropenia in patients with Primary Sjögren's Syndrome. *Semin Arthri Rheum* 2009; 38:389-395
6. Anaya JM, Correa PA, Mantilla RD, Síndrome de Sjögren primario. Manifestaciones clínicas e inmunogenéticas. *Acta Med Colomb* 1999;24:127-136
7. Vitali C, Bombardieri S, Jonsson R, et al. Classification criteria for Sjögren's síndrome: a revised version of the European criteria proposed by the American-European Consensus Group. *Ann Rheum Dis* 2002;61:554-558
8. Murube J, Rivas L. Ojo seco: clasificación clínica y por citología de impresión. *Arch Soc Canar Oftal* 2002; 13: 5-11.
9. Ter Borg EJ, Risselada AP, Kelder JC. Relation of Systemic Autoantibodies to the Number of Extraglandular Manifestations in Primary Sjögren's Syndrome: A Retrospective Analysis of 65 Patients in the Netherlands. *Semin Arthr Rheum* 2011;40:547-551
10. Ramos-Casals M, Tzioufas AG, Stone JH, et al. Treatment of primary Sjögren syndrome: a systematic review. *JAMA* 2010;304:452-46
11. Oroza MA. Estudio inmunohistoquímico y morfológico en ojos de pacientes con síndrome de Sjögren. Madrid: Universidad Complutense de Madrid. 2000; Thesis doctoral; 220 pp
12. Nelson JD. Diagnóstico de la queratoconjuntivitis seca. In: Friedlaender M. Intern. Ophthal. Clinics. Ojo seco. Nueva York: Little, Brown and Copany Inc. Ciba Vision S.A; 1995; 37-56.
13. Rivas L. Diagnosis through other assays. In: Murube J, Rolando M. Dry Eye. A systematic approach to therapy. Basilea: CibaVisión; 2000; 101-114.
14. Rodríguez M, Juyo A, Rojas A. Descripción de la metaplasia escamosa por citología de impresión en pacientes con ojo seco. *Revista ciencia y tecnología para salud visual y ocular.* 2007:51-62.
15. Ramos-Casals M, Solans R, Rosas J, et al. Primary Sjögren syndrome in Spain: clinical and immunologic expression in 1010 patients. *Medicine* 2008;87:210-219
16. Garcia M, Mendoza C, Jimenez C et al. serologic features or primary Sjögren Syndrome: clinical and prognostic correlation. *Int J Clin Rheumtol* 2012;7:651-659
17. Rivas L, Rodríguez JJ, Álvarez MI, Oroza MA, Murube J. Correlation between impression cytology and tear function parameters in Sjögren's syndrome. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 1993;71:353-359
18. Haller M, Berghold A, Fischl M. Evaluating an impression cytology grading system (IC score) in patients with dry eye. *Eye* 2006; 20: 927-933.
19. Yeo AC, Carkeet A, Carney LG, Yap MK. Relationship between goblet cell density and tear function test. *Ophthalmic Physiol Opt* 2003;23:87-94
20. Nelson JD, Havener V, Cameron J. Cellulose acetate impression of the ocular surface. Dry eye states. *Arch Ophthal* 1983;12:1869-1872
21. Singh R, Joseph A, et al. Impression cytology of the ocular surface. *Br J Ophthal* 2005;89:1655-1659
22. Morcillo M. Síndrome de Sjögren. *Medicine* 2009;10:1942-8