

Informe de caso

Síndrome de Sjögren más allá del ojo seco: neuritis óptica, ¿una manifestación extraglandular o expresión de poliautoinmunidad?



Santiago Bernal-Macías^a, Viviana Andrea Reyes^a y Sergio Alexander Mora Alfonso^{b,*}

^a Programa de Reumatología, Departamento de Medicina Interna, Facultad de Medicina, Universidad de La Sabana, Chía, Colombia

^b Servicio de Reumatología, Hospital Universitario de La Samaritana, Bogotá, Colombia

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 20 de octubre de 2020

Aceptado el 15 de junio de 2021

On-line el 5 de septiembre de 2021

Palabras clave:

Neuromielitis óptica

Síndrome de Sjögren

Poliautoinmunidad

R E S U M E N

La presencia de manifestaciones extraglandulares del síndrome de Sjögren abre un amplio debate en el campo de la neurología, en el cual la asociación o similitud con la esclerosis múltiple y el espectro de la neuromielitis óptica plantea la necesidad de mejores marcadores, dentro de los cuales los anticuerpos contra la acuaporina 4 han ganado mayor relevancia. Así mismo, la técnica para la medición de estos autoanticuerpos, con su realización en suero y en líquido cefalorraquídeo, es de utilidad para el diagnóstico y el pronóstico. A continuación se presenta el caso de un síndrome de Sjögren sin sicca que cursó con neuritis óptica unilateral.

© 2021 Asociación Colombiana de Reumatología. Publicado por Elsevier España, S.L.U.

Todos los derechos reservados.

Sjögren syndrome beyond dry eye: Optic neuritis, an extraglandular manifestation or an expression of polyautoimmunity?

A B S T R A C T

The presence of extraglandular manifestations of Sjögren's syndrome opens a wide debate in the field of neurology, where the association or similarity with multiple sclerosis and optical neuromyelitis spectrum raises the need for better markers, among which anti-aquaporin 4 antibodies have gained more relevance. Likewise, the technique for measuring these auto-antibodies, carried out in serum and in cerebrospinal fluid, is useful for diagnosis and prognosis. The following is a case of Sjögren's syndrome without sicca symptoms, with unilateral optic neuritis.

© 2021 Asociación Colombiana de Reumatología. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Keywords:

Neuromyelitis optica

Sjögren's syndrome

Polyautoimmunity

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: sergiomora3@yahoo.com (S.A. Mora Alfonso).

<https://doi.org/10.1016/j.rcreu.2021.06.005>

0121-8123/© 2021 Asociación Colombiana de Reumatología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Introducción

El síndrome de Sjögren (SS) es una enfermedad crónica autoinmune caracterizada por síntomas secos, producción de autoanticuerpos e infiltrado linfocitario de glándulas exocrinas. Sin embargo, por lo general, se subestima el compromiso en órganos diferentes a los tradicionalmente asociados con *síntomas sicca* como manifestación extraglandular de la enfermedad¹⁻³. Se ha descrito que las manifestaciones extraglandulares puedan preceder a los *síntomas sicca* como manifestación inicial del SS^{4,5}.

Por otro lado, es bien conocida y descrita la asociación de SS con otras enfermedades autoinmunes (EA), como la artritis reumatoide, el lupus eritematoso sistémico, la enfermedad tiroidea autoinmune, la hepatitis autoinmune y otras no tan frecuentes, como la esclerosis múltiple, para lo cual se ha utilizado el término *poliautoinmunidad* para hacer referencia a la asociación de dos o más EA en un individuo, lo que difiere del concepto de los síndromes de sobreposición^{1,2}.

A continuación se presenta un caso que hace parte del debate actual sobre la presencia de neuritis óptica como manifestación extraglandular del SS o la asociación del SS con el espectro de neuromielitis óptica (NMOSD).

Presentación del caso

Se presenta el caso de una paciente femenina de 20 años, proveniente del área rural, sin antecedentes de importancia, que consultó al servicio de urgencias por cuadro de 15 días de evolución consistente en dolor ocular derecho tipo picada, de intensidad 10/10 variable, fotofobia y visión borrosa. Al examen físico general no se evidenciaron alteraciones. En el examen oftalmológico se observaron como hallazgos positivos pupila de Marcus-Gunn en el ojo derecho, agudeza visual de cuenta dedos, con hallazgos en el fondo de ojo (fig. 1A) que sugieren neurorretinitis del ojo derecho (OD). Por lo anterior, se decidió descartar etiologías infecciosas (virales, bacterianas y parasitarias) (tabla 1).

La paciente fue valorada por neurología, con sospecha de defectos de la vía aferente óptica, y se realizaron potenciales evocados que confirmaron el defecto; la resonancia cerebral demostró realce del nervio óptico y de la vaina óptica con el medio de contraste (fig. 1B). Por sospecha de etiología autoinmune o desmielinizante se llevó a cabo punción lumbar, la cual fue normal; en la resonancia cervicotorácica no se hicieron hallazgos inflamatorios o desmielinizantes ni se encontraron biomarcadores de autoinmunidad (tabla 1).

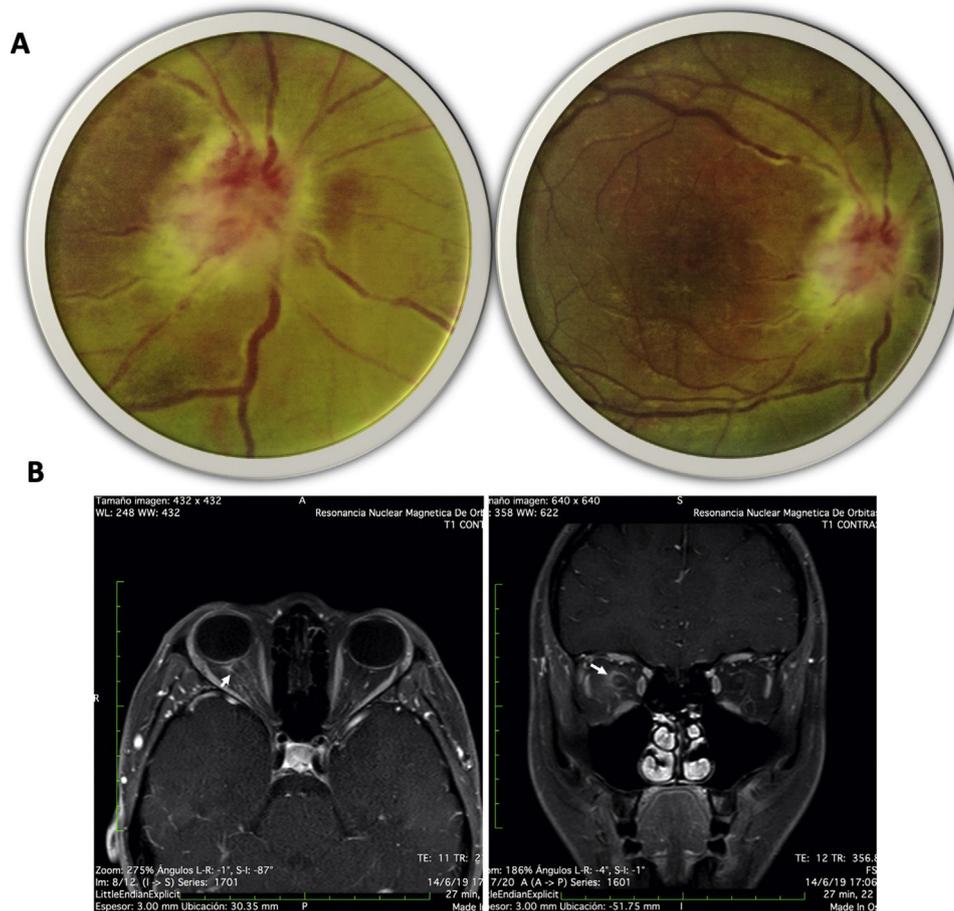


Figura 1 – A) Imagen de fondo de ojo derecho: disco óptico derecho de bordes mal definidos, edematizado, características intumescentes, microhemorragias epipapilares en llama, excavación de O; se evidencia borramiento de bordes del disco, zonas de periflebitis que afectan el polo posterior y edema retiniano peripapilar con algunos infiltrados amarillentos en polo posterior. B) Resonancia magnética de órbitas, secuencia T1 con gadolinio en cortes axial (derecha) coronal (izquierda); se evidencia realce del nervio óptico y de la vaina óptica con el medio de contraste (flechas).

Tabla 1 – Paraclínicos de agentes infecciosos y autoinmunidad

Paraclínico	Resultado	Unidad
VIH	No reactivo	
VDRL	No reactivo	
IgG Herpes Zoster II	Negativo	
IgM Herpes Zoster II	Negativo	
IgM Toxoplasma	Negativo	
IgG Toxoplasma	261	UI/ml
IgM CMV	Negativo	
IgG CMV	Negativo	
IgM Herpes I	Negativo	
IgG Herpes I	31,7	UI/ml
IgM Herpes II	Negativo	
IgG Herpes II	Negativo	
<i>M. tuberculosis</i>	No detectable ^a	
ANA	1:320 moteado	Dilución
Anti Ro	141,38	UI/ml
Anti La	25,82	UI/ml
Anti SM	Negativo	UI/ml
Anti RNP	Negativo	UI/ml
FR	113,3	UI/ml
Anti CCP	Negativo	UI/ml
P-ANCA	Negativo	Dilución
C-ANCA	Negativo	Dilución
Anti AQP4 IgG sérico ^b	Negativo	UI/ml
Anti AQP4 IgG LCR ^b	3,3	UI/ml
Crioglobulinas	Negativo	

^a *Mycobacterium* por técnica RT-PCR y cultivo para *Mycobacterium* negativo a las 8 semanas.
^b Anti AQP4 por Elisa.
 AQP4: acuaporina 4; FR: factor reumatoide.

Debido a que la etiología infecciosa se descartó de manera razonable, se decidió el inicio de pulsos de 1 g de metilprednisolona por cinco días, con previa desparasitación. En el contexto clínico y ante la positividad de estos biomarcadores (tabla 1), se planteó la posibilidad de un SS atípico, por lo que se realizó biopsia de glándula salival menor, a pesar de la ausencia de síntomas sicca, y dicha biopsia resultó positiva (sialoadenitis grado III de la clasificación de Chisholm Mason). Ante la falta de mejoría en agudeza visual y en junta multidisciplinaria se decidió hacer cuatro sesiones de plasmaféresis, luego de lo cual hubo mejoría parcial de la agudeza visual 20/200. Se dio egreso con prednisolona a 1 mg/kg, en plan de descenso hasta 30 mg/día. Tras ello, la paciente asistió a control al mes de la hospitalización y presentó mejoría de agudeza visual de OD 20/25 y OI 20/20, hallazgos de atrofia de nervio óptico y persistencia de pupila de Marcus-Gunn derecha.

Discusión

El SS tiene una prevalencia en mayores de 18 años del 0,12%, con una edad de mayor presentación entre los 65 y los 69 años. De los pacientes con SS, aproximadamente un 15% cursan con complicaciones consideradas graves asociadas a la enfermedad^{6,7}. Sin embargo, como en el caso que presentamos, se ha descrito que la edad de presentación (menores de 35 años) tiene una mayor frecuencia de manifestaciones más severas (hasta el 33%)⁶.

La amplia variedad de las manifestaciones del SS hace que cada vez se entienda más como una enfermedad sistémica en la que al menos el 50% de los pacientes presentan manifestaciones sistémicas, y no exclusivamente como una entidad con compromiso glandular^{1,5}.

Con respecto a sus manifestaciones neurológicas, se han descrito tanto el compromiso periférico como el central (SNC), en los cuales la prevalencia de las cohortes llega incluso al 20%, pero con un estimado de entre el 2% y el 10%, y sus manifestaciones incluyen neuritis óptica, hemiparesia, movimientos anormales, síndromes cerebelosos, ataque isquémico transitorio y síndromes neuromotores^{5,8}. Tradicionalmente, el diagnóstico diferencial de las manifestaciones en el SNC observa un patrón similar al de la esclerosis múltiple³; sin embargo, en el caso de la NMOSD existen tres hipótesis que ha planteado el grupo de Wingerchuk, de acuerdo con las cuales los anticuerpos antiacuaporina 4 (AQP4) desempeñan un papel preponderante en la relación de la NMOSD con otras EA sistémicas como el SS^{9,10}.

La primera hipótesis sostiene que se trata de dos entidades que no se sobreponen, y que manifestaciones como la neuritis óptica en pacientes seronegativos a AQP4 son expresión de la EA. La segunda hipótesis apunta a la sobreposición de NMOSD y EA, aunque los AQP4 harían parte de la NMOSD; esta hipótesis tendría el apoyo de la teoría de poliautoinmunidad. La tercera hipótesis sugiere que los AQP4 no son específicos, y esta sería tal vez la más débil de las tres¹⁰.

En el caso de la paciente cuyo caso se presentó, al ser seronegativa en suero para AQP4, se plantean dos hipótesis: la primera consiste en que la neuritis óptica como la de nuestra paciente, seronegativa para AQP4, corresponde a una manifestación extraglandular del SS o hace parte del grupo de las NMOSD seronegativas, para las cuales en un futuro próximo, cuando se cuente con nuevos anticuerpos que sean ampliamente disponibles, como los IgG-MOG+, se podrá mejorar el diagnóstico de todo el espectro de NMOSD, hacer un pronóstico según fenotipos y guiar un tratamiento más específico¹¹. La segunda hipótesis consiste en que la seronegatividad de AQP4 séricas y la positividad en líquido cefalorraquídeo (LCR) pueden corresponder a un falso positivo, primero porque la recomendación actual es que idealmente las AQP4 séricas deben medirse por inmunofluorescencia indirecta de estudio basado en células (CBA), y la de la paciente del caso aquí presentado es por Elisa. Asimismo, los criterios descritos por Wingerchuk en el 2006, y los de la Sociedad Nacional de Esclerosis Múltiple (NMSS, por sus siglas en inglés) del 2008, hacen referencia a la presencia de los anticuerpos séricos descritos por Lennon et al.¹². Estos confieren un valor diagnóstico y también son un marcador pronóstico dentro de todo el espectro de NMOSD, ya que se afirma que su concentración sérica supera la circulante en el SNC y, por tanto, lo contrario sería discordante^{12,13}. De la misma manera, en la literatura no se identifican casos de NMOSD con seropositividad en LCR y seronegatividad en suero; incluso trabajos como el de Kaneko et al.¹⁴ muestran que esta disociación no es algo esperado.

En consecuencia, este caso abre las puertas a la necesidad de mayor interacción entre los grupos de neurología y reumatología, considerando que hasta el momento la evidencia muestra que los anticuerpos contra AQP4 tienen un rol diagnóstico fundamental. Estos, al utilizarse la técnica CBA

en suero, confieren una mayor sensibilidad y especificidad a la prueba. Así, se podría diferenciar si una clínica de neuritis óptica corresponde a NMOSD o es una manifestación neurológica de SS u otras EA sistémicas.

Responsabilidades éticas

Los autores declaran que este artículo no contiene información personal que permita identificar a la paciente y que cuentan con su consentimiento para la publicación de este artículo.

Financiación

Los autores declaran que para la realización del presente manuscrito no recibieron ayuda económica de terceros y que todo se realizó con recursos propios.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

- Anaya JM, Rojas-Villarraga A, Mantilla RD, Arcos-Burgos M, Sarmiento-Monroy JC. Polyautoimmunity in Sjögren syndrome. *Rheum Dis Clin North Am*. 2016;42:457-72, <http://dx.doi.org/10.1016/j.rdc.2016.03.005>.
- Amador-Patarroyo MJ, Arbelaez JG, Mantilla RD, Rodríguez-Rodríguez A, Cárdenas-Roldán J, Pineda-Tamayo R, et al. Sjögren's syndrome at the crossroad of polyautoimmunity. *J Autoimmun*. 2012;39:199-205, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaut.2012.05.008>.
- Fox RI, Birnbaum J. Sjögren's syndrome: Interface of immunology and neurology. En: Cho TA, Bhattacharyya S, Helfgott S, editores. *Neurorheumatology: a comprehensive guide to immune mediated disorders of the nervous system*. Cham, Suiza: Springer; 2019. p. 51-61.
- Mori K, Iijima M, Koike H, Hattori N, Tanaka F, Watanabe H, et al. The wide spectrum of clinical manifestations in Sjögren's syndrome-associated neuropathy. *Brain*. 2005;128:2518-34, <http://dx.doi.org/10.1093/brain/awh605>.
- Ienopoli S, Carsons SE. Extraglandular manifestations of primary Sjögren's syndrome. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am*. 2014;26:91-9, <http://dx.doi.org/10.1016/j.coms.2013.09.008>.
- Anquetil C, Hachulla E, Machuron F, Mariette X, Le Guern V, Vittecoq O, et al. Is early-onset primary Sjögren's syndrome a worse prognosis form of the disease? *Rheumatology (Oxford)*. 2019;58:1163-7, <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/key392>.
- Fernández-Ávila DG, Rincón-Riaño DN, Bernal-Macías S, Gutiérrez Dávila JM, Rosselli D. Prevalence and demographic characteristics of Sjögren's syndrome in Colombia, based on information from the Official Ministry of Health Registry. *Reumatol Clin (Engl Ed)*. 2020;16:286-9, <http://dx.doi.org/10.1016/j.reuma.2018.09.005>.
- Segal B, Carpenter A, Walk D. Involvement of nervous system pathways in primary Sjögren's syndrome. *Rheumatic Dis Clin North Am*. 2008;34:885-906, <http://dx.doi.org/10.1016/j.rdc.2008.08.001>.
- Wingerchuk DM, Weinshenker BG. The emerging relationship between neuromyelitis optica and systemic rheumatologic autoimmune disease. *Mult Scler J*. 2012;18:5-10, <http://dx.doi.org/10.1177/1352458511431077>.
- Pittock SJ, Lennon VA, de Seze J, Vermersch P, Homburger HA, Wingerchuk DM, et al. Neuromyelitis optica and non-organ-specific autoimmunity. *Arch Neurol*. 2008;65:78-83, <http://dx.doi.org/10.1001/archneurol.2007.17>.
- Wingerchuk DM, Banwell B, Bennett JL, Cabre P, Carroll W, Chitnis T, et al. International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders. *Neurology*. 2015;85:177-89, <http://dx.doi.org/10.1212/WNL.0000000000001729>.
- Lennon VA, Wingerchuk DM, Kryzer TJ, Pittock SJ, Lucchinetti CF, Fujihara K, et al. A serum autoantibody marker of neuromyelitis optica: Distinction from multiple sclerosis. *Lancet*. 2004;364:2106-12, [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(04\)17551-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(04)17551-X).
- Jarius S, Wildemann B. Aquaporin-4 antibodies (NMO-IgG) as a serological marker of neuromyelitis optica: A critical review of the literature. *Brain Pathol*. 2013;23:661-83, <http://dx.doi.org/10.1111/bpa.12084>.
- Kaneko K, Sato DK, Nakashima I, Ogawa R, Akaishi T, Takai Y, et al. CSF cytokine profile in MOG-IgG+ neurological disease is similar to AQP4-IgG+ NMOSD but distinct from MS: A cross-sectional study and potential therapeutic implications. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2018;89:927-36, <http://dx.doi.org/10.1136/jnnp-2018-317969>.