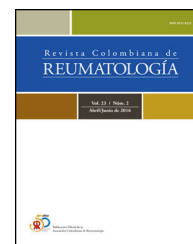




Revista Colombiana de REUMATOLOGÍA

www.elsevier.es/rcreuma



Informe de caso

Complicación hematológica con impacto pulmonar en una paciente con síndrome de Sjögren



Laura Gallego^{a,*}, Jhon Buitrago^a, Diana Guavita-Navarro^a, Jairo Cajamarca-Barón^a, Ana María Arredondo^a, José Fernando Polo Nieto^b, Juan Pablo Castañeda-González^c y Alejandro Escobar^a

^a Departamento de Reumatología, Hospital Universitario de San José, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud (FUCS), Bogotá, Colombia

^b Departamento de Patología, Hospital Infantil Universitario de San José, Hospital Universitario de San José, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud (FUCS), Bogotá, Colombia

^c Departamento de Medicina Interna, Hospital Universitario de San José, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud (FUCS), Bogotá, Colombia

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 12 de abril de 2022

Aceptado el 22 de febrero de 2023

On-line el 18 de mayo de 2023

Palabras clave:

Amiloidosis

Síndrome de Sjögren

Pulmón

Patología autoinmune

R E S U M E N

El síndrome de Sjögren (SS) es una patología autoinmune, con compromiso glandular o extraglandular, secundario a la infiltración de células linfoides. La evolución clínica es variable, depende de la susceptibilidad genética, las comorbilidades, la edad del paciente y los factores de riesgo ambientales. La proliferación y diferenciación linfocítica es una pieza fundamental en la progresión del SS hacia las neoplasias hematológicas o la amiloidosis. Esta última es una entidad secundaria al acúmulo aberrante de proteínas solubles del plasma, derivadas de procesos crónicos infecciosos, inflamatorios, neoplásicos y hematolinfoides. Las manifestaciones clínicas son variables y dependen de la proteína constitutiva y la edad del paciente, de manera que puede haber un compromiso glandular o extraglandular, local o sistémico. De los órganos afectados, el compromiso pulmonar representa un desafío diagnóstico y terapéutico por su curso y manifestación clínica tan variable. A continuación, se reporta el caso de una mujer mayor de 70 años, con SS y amiloidosis con manifestaciones glandulares y extraglandulares a nivel pulmonar.

© 2023 Asociación Colombiana de Reumatología. Publicado por Elsevier España, S.L.U.

Todos los derechos reservados.

Haematological complication with pulmonary impact in a patient with Sjögren's syndrome

A B S T R A C T

Sjögren's Syndrome (SS) is an autoimmune pathology with glandular and/or extraglandular compromise, secondary to the infiltration of lymphoid cells. The clinical course varies depending on genetic susceptibility, comorbidities, patient's age, and environmental risk

Keywords:

Amyloidosis

Sjögren's syndrome

* Autora para correspondencia.

Correo electrónico: lauragallego14@hotmail.com (L. Gallego).

<https://doi.org/10.1016/j.rcreu.2023.02.006>

0121-8123/© 2023 Asociación Colombiana de Reumatología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Pulmonary
Autoimmune pathology

factors. Lymphoid proliferation and differentiation are key factors in the progression of SS to haematological malignancies or amyloidosis. Amyloidosis is a secondary entity to the aberrant accumulation of soluble plasma proteins, derived from chronic infectious, inflammatory, neoplastic and haematolymphoid processes. The clinical manifestations vary and depend on the constitutive protein and the age of the patient; and may have glandular or extraglandular, local, or systemic compromise. Among the affected organs, pulmonary involvement poses a diagnostic and therapeutic challenge due to its variable course and clinical manifestation. The following is a case report of a woman over 70 years old, with SS and amyloidosis with glandular and extra glandular manifestations at pulmonary level.

© 2023 Asociación Colombiana de Reumatología. Published by Elsevier España, S.L.U.
All rights reserved.

Introducción

El síndrome de Sjögren (SS) es una enfermedad autoinmune que se caracteriza por tener un compromiso glandular o extraglandular derivado de la infiltración de células linfoides¹. Clínicamente, el compromiso glandular puede estar asociado a parotidomegalia uni o bilateral y síntomas secos tales como xeroftalmia, xerostomía y xerodermia. Entre las manifestaciones extraglandulares, el compromiso pulmonar puede ser insidioso o progresivo, ligado a patologías como la amiloidosis o los trastornos linfoproliferativos, lo cual lo convierte en un desafío multidisciplinario diagnóstico y terapéutico².

La amiloidosis, local o sistémica asociada a SS es poco frecuente, su manifestación clínica puede depender del tiempo de evolución, las comorbilidades, la edad del paciente y los sistemas comprometidos³. Se presenta el caso de una mujer con SS que cursó con amiloidosis sistémica.

Descripción del caso

Mujer de 72 años con cuadro clínico de dos años de evolución caracterizado por parotidomegalia progresiva, asociado a sensación ocasional de ojo seco, con deterioro de la clase funcional mMRC 1-2 y pérdida de peso subjetiva no intencionada y no cuantificada. La paciente negó diaforesis nocturna y no refirió síntomas sugestivos de compromiso gastrointestinal, genitourinario o cutáneo. Tras ello, fue remitida al Servicio de Reumatología para valoración especializada, debido a sospecha de SS por cuadro clínico descrito, lo que se confirmó a partir de las características clínicas y los resultados de laboratorio (tabla 1).

En la biopsia de glándula salival menor se reportó fibrosis sin posibilidad de cálculo de Focus Score. En virtud de las características histopatológicas, el servicio de patología consideró la realización de tinciones especiales, incluida la coloración de Rojo Congo, la cual demostró una coloración verde manzana, compatible con material amiloide (fig. 1). Teniendo en cuenta la edad, la pérdida de peso y el antecedente de parotidomegalia bilateral, se realizó el perfil de riesgo para síndrome linfoproliferativo, y se documentó linfopenia, factor reumatoide elevado, electroforesis de proteínas con pico monoclonal en región gamma, inmunofijación en suero positiva para IgG

Tabla 1 – Perfil autoinmune y perfil infeccioso	
Perfil inmune	
ANA	1:160 patrón nuclear granular fino (AC-4)
ENA	anti-La: 73,1 UI/mL anti-Ro>200 UI/mL anti-RNP: negativo anti-SM: negativo
Complemento	C3: 97,5 mg/dL (90-207) C4: 3,3 mg/dL (17-52)
Anti-DNA dc	Negativo
Factor reumatoide	107,8 U/mL (0-18)
Crioglobulina	Negativo
Perfil infeccioso	
Baciloscopias	3/3 negativas
IGRA	Negativo
VIH	Negativo
VHC	Reactivo
VDRL	No reactivo
CMV	IgM: negativo IgG: negativo
VHB	HBsAg: positivo HBeAg: negativo ADN del VHB: negativo ALT: normal
ANA: anticuerpos antinucleares; ENA: anticuerpos a antígenos nucleares extraíbles; IGRA: interferón gamma; VDRL: prueba de laboratorios de investigación de enfermedades venéreas; VIH: virus de inmunodeficiencia humana; VHC: virus de hepatitis C; CMV: citomegalovirus; VHB: virus de hepatitis B; HBsAg: antígeno de superficie de hepatitis B; HBeAg: antígeno E para hepatitis B; ALT: alanina aminotransferasa.	

lambda, asociado con aumento de la relación de cadenas ligeras κ/λ (fig. 1).

En vista de los hallazgos en el perfil de riesgo para enfermedad hematolinfoide, la paciente fue valorada por el Servicio de Hematología, el cual sospechó amiloidosis sistémica e indicó la toma de biopsias de médula ósea, grasa periumbilical y nuevamente glándula parótida. En esta última se hicieron hallazgos sugestivos de amiloidosis. Para valorar el compromiso multisistémico se ordenaron diversos paraclínicos, incluido un ecocardiograma transtorácico, medición de los niveles de NT-proBNP, troponinas, azoados y albúmina uri-

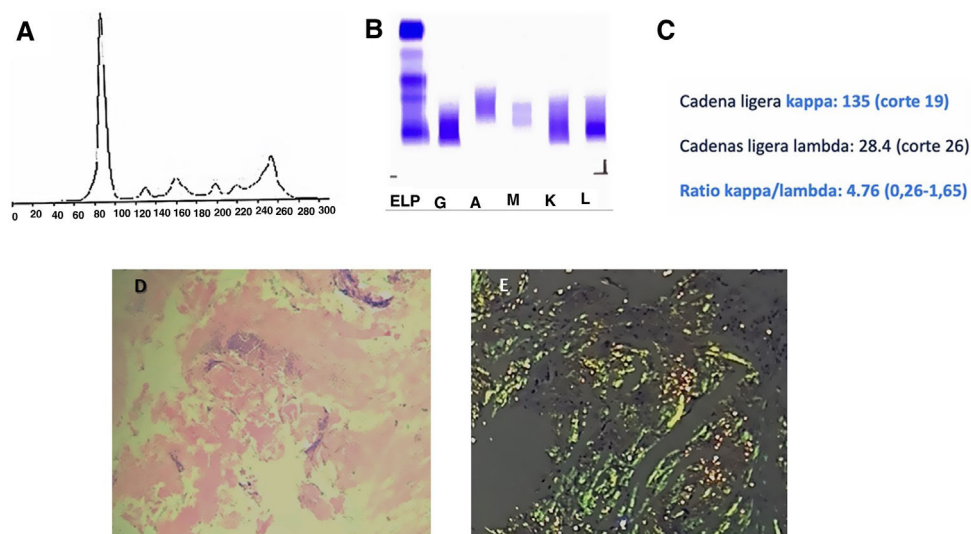


Figura 1 – A) Electroforesis de proteínas, pico monoclonal en región gamma. B) Inmunofijación en suero, positivo IgG lambda. C) Cadenas ligeras κ/λ . D) Glándula salival mayor positiva para infiltrado amiloide. E) Glándula salival menor positiva para infiltrado amiloide, coloración de Rojo Congo positivo.

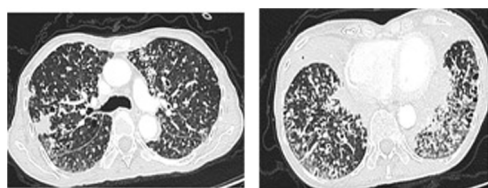


Figura 2 – Tomografía de tórax. Múltiples nódulos con densidad de tejido blando, distribución aleatoria en ambos campos pulmonares, diámetros entre 2 y 14 mm y tendencia a la consolidación.

naria, y se descartó compromiso cardíaco y renal. Durante la evolución clínica, la paciente persistió con deterioro de la clase funcional, por lo cual se llevaron a cabo estudios tomográficos contrastados de cuello, abdomen y tórax.

En el parénquima pulmonar (fig. 2) se documentó un patrón micronodular aleatorio, con diámetros variables entre 2 y 14 mm y tendencia a la consolidación basal. Luego de este reporte, la paciente fue valorada por el Servicio de Neumología, el cual ordenó la realización de fibrobroncoscopia con biopsia transbronquial, a fin de caracterizar etiológicamente las lesiones. Pese a los cuidados de soporte requeridos durante su curso de hospitalización, la paciente cursó con falla ventilatoria y posterior falla multiorgánica, por la cual falleció sin que se lograra la toma de otros estudios. En vista de la progresión y los hallazgos bioquímicos e imagenológicos, se consideró que la paciente cursó finalmente con diagnóstico de amiloidosis de cadena liviana (AL) sistémica secundaria a SS.

Discusión

En el SS, la susceptibilidad genética, las comorbilidades, la edad del paciente, los procesos infecciosos y los factores ambientales lesionan las células epiteliales, las cuales entran

en apoptosis, son detectadas por las células presentadoras de antígenos y se presentan a los linfocitos T. Estos últimos desencadenan la respuesta efectora TH1 y TH17, con la consiguiente producción de citoquinas como IL6, IL22, IL17, interferón gamma ($\text{IFN}\gamma$) y el factor de necrosis tumoral (TNF)⁴. Esta respuesta inflamatoria a nivel hepático induce la secreción de lipoproteínas de alta densidad (HDL) y reactantes de fase aguda, entre los cuales se encuentran las proteínas amiloidogénicas, cuyos cambios conformacionales favorecen el plegamiento patológico, forman láminas antiparalelas beta, son oligomerizadas y ante la proteólisis deficiente se acumulan en el hígado, dando paso a la amiloidosis reactiva, localizada o sistémica. Si se acumulan en el bazo o en el tracto gastrointestinal, aumenta el riesgo de cursar con síndrome de malabsorción, pseudoobstrucción, vómito, diarrea y hemorragias con o sin perforación gastrointestinal⁵.

La asociación de SS y AA es poco frecuente, sin embargo, se puede presentar tanto en el debut como durante el curso de la enfermedad, con compromiso gastrointestinal o esplénico, siendo poco probable el compromiso pulmonar, renal o cardíaco, como se reporta en la serie de casos publicada por Zaher et al.⁶ En estos pacientes, las manifestaciones sistémicas secundarias al infiltrado amiloide son controladas al suprimir el proceso inflamatorio⁷; no obstante, pueden existir recaídas con formación rápida del depósito amiloide, puesto que las proteínas se comportan como «semillas nucleadoras» tras la recidiva inflamatoria⁸.

De otro lado, el $\text{IFN}\gamma$ puede tener un efecto adicional sobre las glándulas, ya que induce la producción del factor activador de células B, aumenta la producción de anticuerpos y favorece la proliferación linfocítica, que es benigna en el caso de la sialoadenitis linfoepitelial y maligna en la neoplasia hematológica por proliferación clonal de células plasmáticas y producción acelerada de cadenas ligeras κ o λ , las cuales por proteólisis deficiente conforman fibrillas amiloides y conducen al desarrollo de AL⁹. Los pacientes con SS y AL pueden

cursar con trastornos linfoproliferativos, gammapatías monoclonales, mieloma múltiple o formación de tumores de células plasmáticas¹⁰. Hernández et al.¹¹ publicaron una de las series más grandes, con 55 pacientes con SS y elevación significativa del factor reumatoide, anticuerpos anti-Ro/SSA y anti-La/SSB. De todos estos pacientes, 52 tenían amiloidosis AL localizada a pulmón, piel, mama y riñón sin cursar con componente monoclonal, en tanto que tres cursaron con amiloidosis sistémica con compromiso glandular, pulmonar y renal asociado a parotidomegalia, componente monoclonal, hipergammaglobulinemia IgG, relación κ/λ elevada y biopsia de médula ósea que reportó <10% de células plasmáticas, similar al caso clínico previamente descrito, en el cual los pacientes fueron tratados con ciclofosfamida, talidomida o trasplante autólogo de células madre.

Con respecto al compromiso pulmonar y SS, en orden de frecuencia se encuentra la enfermedad pulmonar intersticial con neumonía intersticial no específica (NINE) (45%), neumonía intersticial usual (NIU) (41%) y fenotípico fibrótico progresivo (24-31%). Destaca que en ninguna de estas entidades sea usual encontrar una asociación con micronódulo pulmonar, mientras que en la enfermedad pulmonar quística, constituida por la neoplasia intersticial linfoide (NIL) en el 10% de los casos y la amiloidosis en el 2%, se describen micronódulos pulmonares¹².

En la amiloidosis pulmonar se describen 3 patrones: el traqueobronquial, que es menos frecuente y se caracteriza por cursar con placas submucosas multifocales limitadas a laringe y tráquea, sin comprometer el parénquima pulmonar; el alvéolo septal difuso, con depósitos de amiloide en los vasos sanguíneos y en el intersticio, cursando con engrosamiento del tabique interlobulillar, micronódulo, vidrio deslustrado o bronquiectasias por tracción asociado con panal de abejas; y en tercer lugar está el patrón nodular, que se caracteriza por uno o más depósitos nodulares de tamaño variable, con localización subpleural periférico y bilateral, predominio de infiltrado de cadenas livianas kappa si el compromiso es localizado, o cadenas ligeras lambda si el compromiso es sistémico¹¹. Entre los diagnósticos diferenciales se encuentran las neoplasias, el mieloma múltiple, la gammapatía monoclonal de significado incierto y algunos linfomas¹². Se deben hacer estudios histopatológicos para caracterizar el tipo de células, seguido de inmunohistoquímica para determinar la clona amiloidogénica. La espectrometría de masas, en caso de estar disponible, es el estándar de oro para tipificar la proteína constitutiva¹³. Con estos estudios, el Servicio de Hematología discrimina, de acuerdo con los criterios de elegibilidad descritos en la literatura, en riesgo alto, moderado o bajo¹⁴. Se consideran de bajo riesgo aquellos casos en que la edad es menor de 70 años y el paciente presenta una función cardíaca y renal preservadas, sin más de dos órganos comprometidos. En estos casos se estima que el paciente puede ser candidato al trasplante autólogo de células madre hematopoyéticas (HDM-SCT). Por otra parte, se consideran de riesgo moderado aquellos casos en los cuales la edad es mayor de 70 años, sin compromiso renal o cardíaco, como es el caso del presente reporte; en este escenario se puede considerar como opción terapéutica el manejo quirúrgico o el inicio de quimioterapia, en primera línea con el protocolo CyBorD (ciclofosfamida, bortezomib y dexametasona), y como

segunda línea, el protocolo MDex (melfalán y dexametasona). En caso de cursar con contraindicaciones o no tolerar el bortezomib o el melfalán, pueden considerarse la ciclofosfamida y la dexametasona en estos pacientes¹⁴.

Si existen limitantes para tener los estudios histopatológicos, hay algunas generalidades clínicas, radiológicas y serológicas descritas en la literatura¹⁵ que permiten inferir si el micronódulo en pacientes con SS se asocia con patologías como el linfoma o la amiloidosis. En el caso del linfoma no Hodgkin (LNH), típicamente los casos son pacientes jóvenes con esplenomegalia, linfadenopatías, vasculitis, púrpura, fenómeno de Raynaud, centros germinales ectópicos y *focus score* >3, positividad del factor reumatoide, anti-RO/SA, linfopenia, crioglobulinemia y nódulo multinodular (> 10 NP) localizado a nivel apicomedial, bilateral, con tamaño nodular entre 20,5 y 41,5 mm, quístico, con tendencia a la consolidación. Por su parte, los pacientes con amiloidosis fueron con frecuencia mayores de 67 años, cursaron con neuropatía periférica, artralgias y nódulos pulmonares centrolobulillares, de localización basal, bilateral, estable en el tiempo, con tamaño nodular entre 13 y 26 mm, con tendencia a la progresión a lesiones quísticas o engrosamiento septal cuyo patrón es muy similar al documentado en el caso clínico.

Por lo anterior, teniendo en cuenta el debut clínico de la paciente con parotidomegalia crónica y bilateral, con hallazgos histopatológicos de amiloidosis en glándula salival menor y parótida, biopsia de médula ósea que mostró menos de 10% de células plasmáticas, e inmunohistoquímica sin un fenotipo aberrante neoplásico, con componente monoclonal descrito en la electroforesis, inmunofijación y relación de cadenas κ/λ alterada, asociado con compromiso orgánico, pulmonar y progresivo, se considera que la paciente cursó con amiloidosis sistémica secundaria al SS.

Conclusión

Este caso refleja el impacto que tiene el síndrome de Sjögren en relación con el compromiso glandular y extraglandular, principalmente a nivel pulmonar, asociado con el infiltrado amiloide AL. Documentar el infiltrado amiloidogénico es un desafío diagnóstico debido a la dificultad diagnóstica que requiere la sospecha clínica. Los estudios histopatológicos, la inmunohistoquímica y especialmente la espectrometría de masas son ideales para tipificar la proteína amiloide, estratificar al paciente y brindar el tratamiento oportuno.

Consideraciones éticas

Para la realización del presente reporte de caso, se le explico de manera clara y detallada a la paciente que su historia clínica, así como sus resultados de laboratorio, imágenes diagnósticas y reportes de patología podrían ser utilizados con fines de divulgación científica en contexto de actividades académicas institucionales. Posterior a la explicación verbal de dicha actividad, se solicitó la firma de consentimiento informado para participar de los diferentes proyectos de investigación a partir de su caso. De esta manera, este proyecto cuenta con las normativas vigentes en investigación bioética y cumple con los requisitos institucionales para el manejo de datos

personales. Cabe aclarar que, dentro de la recolección de las piezas gráficas para su divulgación, siempre se promovió el anonimato de la paciente con el objetivo de impedir su identificación inmediata por parte del público lector. De esta manera, la paciente brindó su consentimiento informado para participar de forma informada en los proyectos de investigación con el objetivo de fortalecer el conocimiento alrededor de su patología e impactar positivamente en futuros pacientes con su misma condición.

BIBLIOGRAFÍA

1. Gupta S, Ferrada MA, Hasni SA. Pulmonary manifestations of primary Sjögren's syndrome: Underlying immunological mechanisms, clinical presentation, and management. *Front Immunol.* 2019;10:1327, <http://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2019.01327>.
2. Alunno A, Leone MC, Giacomelli R, Gerli R, Carubbi F. Lymphoma and lymphomagenesis in primary Sjögren's syndrome. *Front Med (Laussane).* 2018;5:102, <http://dx.doi.org/10.3389/fmed.2018.00102>.
3. Hegenbart U. Amyloidose 2020. En: Seminario de diálisis de Berlín [Internet], 4 de abril del 2020, Heidelberg (Alemania). Centro de Amiloidosis del Hospital Universitario de Heidelberg, pp. 4-36. Disponible en: <https://berliner-dialyseseminar.de/wordpress/wp-content/uploads/Hegenbart-Neue-Therapieoptionen-bei-Amyloidose.pdf>.
4. Yao Y, Ma JF, Chang C, Xu T, Gao CY, Gershwin ME, et al. Immunobiology of T cells in Sjögren's syndrome. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2020;60:111-31, <http://dx.doi.org/10.1007/s12016-020-08793-7>.
5. Naiki H, Sekijima Y, Ueda M, Ohashi K, Hoshii Y, Shimoda M, et al. Human amyloidosis, still intractable but becoming curable: The essential role of pathological diagnosis in the selection of type-specific therapeutics. *Pathol Int.* 2020;70:191-8, <http://dx.doi.org/10.1111/pin.12902>.
6. Zaher S, Nassar K, Razzouki I, Regragui M, Karkouri M, Janani S. AA amyloidosis secondary to primary sjögren syndrome: Can it be developed without chronic inflammation? *Open J Rheumatol Autoimmune Dis.* 2021;11:29-35, <http://dx.doi.org/10.4236/ojra.2021.112004>.
7. Real de Asúa D, Costa R, Galván JM, Filigghedu MT, Trujillo D, Cadiñanos J. Systemic AA amyloidosis: epidemiology, diagnosis, and management. *Clin Epidemiol.* 2014;6:369-77, <http://dx.doi.org/10.2147/CLEP.S39981>.
8. Simons JP, Al-Shawi R, Ellmerich S, Speck I, Aslam S, Hutchinson WL, et al. Pathogenetic mechanisms of amyloid a amyloidosis. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2013;110:16115-20, <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.1306621110>.
9. Carbone A, Gloghini A, Ferlito A. Clinicopathological consultation: Pathological features of lymphoid proliferations of the salivary glands: Lymphoepithelial sialadenitis versus low-grade B-cell lymphoma of the malt type. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2000;109:1170-5, <http://dx.doi.org/10.1177/000348940010901217>.
10. Verstappen GM, Pringle S, Bootsma H, Kroese FGM. Epithelial-immune cell interplay in primary Sjögren syndrome salivary gland pathogenesis. *Nat Rev Rheumatol.* 2021;17:333-48, <http://dx.doi.org/10.1038/s41584-021-00605-2>.
11. Hernández-Molina G, Faz-Muñoz D, Astudillo-Ángel M, Iturralde-Chávez A, Reyes E. Coexistence of amyloidosis and Primary Sjögren's syndrome: An overview. *Curr Rheumatol Rev.* 2018;14:231-8, <http://dx.doi.org/10.2174/1573397113666170103152537>.
12. Barahona-Correa J, Aranguren C, Botero Bahamón JD, Romero-Alvernia D, Arias L, Díaz MC, et al. Compromiso pulmonar en síndrome de Sjögren. *Rev Colomb Reumatol.* 2020;27:109-24, <http://dx.doi.org/10.1016/j.rcreu.2020.06.013>.
13. Sogkas G, Hirsch S, Olsson KM, Hinrichs JB, Thiele T, Seeliger T, et al. Lung involvement in primary Sjögren's syndrome - an under-diagnosed entity. *Front Med (Lausanne).* 2020;7:332, <http://dx.doi.org/10.3389/fmed.2020.00332>.
14. Al Hamed R, Bazarbachi AH, Bazarbachi A, Malard F, Harousseau JL, Mohty M. Comprehensive review of AL amyloidosis: Some practical recommendations. *Blood Cancer J.* 2021;11:97, <http://dx.doi.org/10.1038/s41408-021-00486-4>.
15. Casal Moura M, Navin PJ, Johnson GB, Hartman TE, Baqir M, Yi ES, et al. Pulmonary nodules in patients with primary Sjögren's syndrome: Causes clinico-radiologic features, and outcomes. *Respir Med.* 2020;174:106200, <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmed.2020.106200>.