



Nota clínica

Inicio del síndrome de Sjögren con manifestaciones extraglandulares: reporte de caso



Tania Liliana Molina-Huertas^{a,b} y Sara Carolina Navarro-Salgado^{c,d,e,*}

^a Departamento de Dermatología, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia

^b Departamento de Medicina General, Universidad del Quindío, Quindío, Colombia

^c Servicio de Alergología, Hospital Universitario de Cáceres, Extremadura, España

^d Departamento de Epidemiología, Universidad CES, Medellín, Antioquia, Colombia

^e Facultad de Medicina, Universidad del Quindío, Quindío, Colombia

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 30 de agosto de 2024

Aceptado el 24 de septiembre de 2024

On-line el 18 de octubre de 2024

Palabras clave:

Síndrome de Sjögren

Síndrome de dedo azul

Crioglobulinemia

Reumatología

Enfermedades autoinmunes

Medicina interna

Informe de caso

R E S U M E N

Introducción: el síndrome de Sjögren (SS) se caracteriza por un amplio espectro de manifestaciones clínicas, clásicamente cursa con síndrome seco. Sin embargo, menos del 10% de los casos puede iniciar con manifestaciones extraglandulares.

Caso clínico: se presenta el caso de una paciente de 36 años con cuadro de coloración violácea en 2 dedos de la mano. Durante la anamnesis y los estudios complementarios, se encontró un perfil autoinmune indicativo de SS y vasculitis crioglobulinémica. Además, la biopsia de glándula salival fue positiva para SS.

Conclusión: el caso presentado representa un reto diagnóstico debido a las manifestaciones iniciales atípicas. Por ello, solo conociendo las diferentes manifestaciones de esta enfermedad se puede sospechar de la misma y realizar un diagnóstico oportuno.

© 2024 Los Autores. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Debut of Sjögren syndrome with extraglandular manifestations: Case report

A B S T R A C T

Introduction: Sjögren's syndrome is characterized by a broad spectrum of clinical manifestations; classically it presents with dry syndrome. However, less than 10% of these patients may present with extra glandular manifestations.

Case report: We present the case of a 36-year-old female patient with a purplish discoloration in two fingers of her hand. During anamnesis and complementary studies, she exhibited an autoimmune profile indicative of SS and cryoglobulinemic vasculitis. Additionally, a salivary gland biopsy was positive for Sjögren's syndrome.

Conclusion: The case presented represents a diagnostic challenge due to the atypical initial manifestations. Therefore, only by being aware of the different manifestations that this disease can present can one suspect it and make a timely diagnosis.

© 2024 The Author(s). Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Keywords:

Sjogren's syndrome

Blue finger syndrome

Cryoglobulinemia

Rheumatology

Autoimmune diseases

Internal medicine

Case report

Introducción

El síndrome de Sjögren primario (SSp) es una enfermedad autoinmune sistémica crónica, caracterizada por un amplio espectro de manifestaciones clínicas, que van desde la afectación exocrina hasta

manifestaciones extraglandulares¹. Se diferencia de las formas asociadas a enfermedades secundarias (SSs), en que estas últimas aparecen en el contexto de otra enfermedad autoinmune, particularmente el lupus eritematoso sistémico (15 a 36%). Como característica principal de esta enfermedad se encuentra la infiltración linfocitaria de las glándulas exocrinas, lo que resulta en la disfunción y destrucción de estas, afectando principalmente a las glándulas salivales y lagrimales. Este síndrome se asocia con un mayor riesgo de malignidad

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: saransalgado94@gmail.com (S. C. Navarro-Salgado).

linfoide². La prevalencia mundial se estima entre el 0,1 y el 4,8%³. En Colombia, existen datos que muestran una prevalencia general del SSp entre el 0,08 y el 0,12%⁴, y en España se ha calculado una prevalencia estimada del 0,33%⁵. La edad media en el momento del primer diagnóstico de SSp es de 56 años⁶. Las características clínicas típicas incluyen la presencia de sequedad en las mucosas, predominantemente en los ojos, la boca y la piel. También se han relacionado síntomas como astenia, artralgias y una probable asociación con fibromialgia⁷. Entre las manifestaciones extraglandulares se pueden observar el fenómeno de Raynaud, púrpura y erupciones vasculíticas³. La disfunción cognitiva es común, al igual que la depresión³. La afectación respiratoria más frecuente incluye la enfermedad pulmonar intersticial y la bronquiolitis folicular (9-12%)³.

En el estudio analítico, clásicamente se presentan citopenias, velocidad de sedimentación globular elevada, y niveles elevados de IgG con anticuerpos antinucleares (ANA) positivos. En pacientes con títulos positivos de ANA, un patrón de fluorescencia moteado fino es fuertemente indicativo de anticuerpos anti-Ro/SSA y/o anti-La/SSB, los cuales se detectan en aproximadamente el 40-75% y el 23-52% de los pacientes con SSp, respectivamente^{2,3}. Además, se ha documentado la presencia de hipergammaglobulinemia y factor reumatoide positivo⁸.

En general, el pronóstico del SSp es favorable, con una esperanza de vida comparable a la de la población general. Sin embargo, la calidad de vida de los pacientes se ve reducida por las diversas manifestaciones de la enfermedad. Las enfermedades cardiovasculares, infecciones, tumores sólidos y el linfoma no Hodgkiniano son las principales causas de muerte⁶. Este síndrome a menudo puede asociarse con la presencia de vasculitis crioglobulinémica (CryoVas), entendida como una vasculitis de pequeños vasos que afecta principalmente la piel, las articulaciones, el sistema nervioso periférico y los riñones⁹. La detección de crioglobulinemia tiene un excelente rendimiento diagnóstico para CryoVas en el contexto de síntomas clínicos sugestivos de vasculitis⁸. Se presenta el caso de una paciente con diagnóstico de SSp, quien inicia con un cuadro de síndrome de dedo azul secundario a vasculitis crioglobulinémica como síntoma inicial de la enfermedad, mostrando que existen diferentes espectros de esta enfermedad, la cual puede presentarse con síntomas diversos y no solo con el síndrome seco usual.

Resumen de caso clínico

Mujer de 36 años, con antecedentes personales de ser portadora de prótesis valvular mitral mecánica por fiebre reumática en la infancia,

Tabla 1

Perfil de autoinmunidad del paciente frente a valores de referencia encontrados en la literatura y criterios de clasificación ACR/EULAR 2016 para el síndrome de Sjögren primario

Perfil inmunoserológico	Perfil de autoinmunidad del paciente (cuantitativo)	Perfil de autoinmunidad del paciente (cualitativo)	Valores de referencia
Anticuerpos antinucleares (ANA)	(ANA) 1:320 patrón moteado	Significativo	Negativo
Anticuerpos nucleares extractables totales (ENA) SS-A (RO) SS-B (LA) RNP y SM	[ENA]: RO > 200 UI/ml LA: 51,4 UI/ml RNP: 2,7 UI/ml SM: 1,6 UI/ml	Positivos	Negativo: menor que 15 UI/ml Indeterminado: 15-25 UI/ml Positivo: mayor que 25 UI/ml
Anticuerpos totales citoplasma de neutrófilos [C-ANCA O P-ANCA] por inmunofluorescencia directa (IFI)	(C-ANCA O P-ANCA): 1:20	Positivo	Negativo
Anticuerpos mieloperoxidasa	0,6 UI/ml	Negativo	Negativo: menor de 5 UI/ml Positivo: mayor que 5 UI/ml
Proteinasa 3 anticuerpos	1,2 UI/ml	Negativo	Negativo: menor que 5 UI/ml Positivo: mayor que 5 UI/ml
DNA nativo anticuerpos	Negativo	Negativo	Negativo
Crioglobulinas	Crioglobulinas: positivas en primer grado (precipitado en los primeros 2-6 días posterior a incubación)	Positivo	Negativo
Factor reumatoide	75,5 UI/ml	Positivo	0,0-20 UI/ml
Complemento C3	121 mg/dl	Normal	90-270 mg/dl
Complemento C4	15,7 mg/dl	Disminuido	17,4-52,2 mg/dl
Anticoagulante lúpico confirmatorio con veneno de víbora de Russell (AL)	AL índice 1,06 s	Negativo	Entre 1,13 y 1,43 Presencia AL débil Entre 1,43 y 1,93 Presencia AL moderada Mayor de 1,93 Presencia AL fuerte
Anticuerpos anticardiolipina IgM	22,5	Positivo	Negativo: menor que 10 MPL U/ml Positivo: mayor que 10 MPL U/ml
Anticuerpos anticardiolipina IgG	59,8	Positivo	Negativo: menor que 10 GPL U/ml Indeterminado: 10 - 20 GPL U/ml Positivo: mayor que 20 GPL U/ml
Beta 2 glicoproteína IgG	3,7 SGU	Negativo	Negativo: 0 a 20 (SGU) Positivo: mayor que 20 (SGU)
Beta 2 glicoproteína IgM	12,2 SGU	Negativo	Negativo: 0 a 20 (SGU) Positivo: Mayor que 20 (SGU)
Criterios de clasificación ACR/EULAR 2016 para el síndrome de Sjögren primario (ITEMS) ⁴			Puntuación
Sialoadenitis linfocítica focal en la glándula salival menor con mayor o igual que un foco linfocítico/4 mm ² de tejido glandular			3
Anti-SSA/Ro positivo			3
Puntuación de tinción ocular mayor o igual a 5 (o mayor o igual a 4 según la escala de Bijsterveld) en al menos un ojo			1
Test de Schirmer menor o igual que 5 mm/5 minutos, en al menos un ojo			1
Flujo salival sin estimular menor o igual que 0,1 ml/minuto			1
Diagnóstico: mayor o igual a 4 puntos			

Fuente: Adaptado de Ramos-Casals et al.¹⁰ y Echeverry Garcia¹¹.

^a Para el diagnóstico se considera imprescindible que el paciente tenga un síndrome seco, se debe excluir que los hallazgos sean secundarios a enfermedades como VHC, VIH, sarcoidosis, amiloidosis, linfomas, enfermedades por IgG4, Steven-Johnson, uso de fármacos, cirugías, entre otros.

anticoagulada crónicamente con Sintrom®. Como antecedente obstétrico, presenta una gestación con parto vaginal sin complicaciones. No tiene antecedentes trombóticos ni antecedentes familiares de autoinmunidad. Asistió a consulta de reumatología tras haber presentado, 9 meses atrás, un cuadro de pérdida de sensibilidad y coloración violácea en el segundo y tercer dedos de la mano derecha, que apareció posterior a una infección grave por SARS-CoV-2. En la revisión por sistemas, refirió presencia de xeroftalmia y xerodermia. En el examen físico, se observó una sutil coloración azul en el segundo dedo de la mano derecha, con llenado capilar lento y pulsos radiales presentes y simétricos. Se auscultó un clic de apertura en el foco mitral. No se documentaron lesiones cutáneas, úlceras en las mucosas, xerostomía, alopecia, parotidomegalia, sinovitis ni fenómeno de Raynaud. El enfoque inicial de la paciente fue como un síndrome de dedo azul, considerando como posibles etiologías vasculitis o vasculopatía. Dados los hallazgos clínicos, se realizaron estudios complementarios para descartar causas infecciosas (virus de la hepatitis C y B, VIH, sífilis) y vasculares (un Doppler venoso de miembro superior descartó trombosis venosa profunda y superficial). En los demás estudios se encontró: biopsia de glándula salival con sialoadenitis crónica, clasificada como Chisholm-Mason 4/4; perfil de autoinmunidad con ANA positivos y patrón moteado; ENA con Ro positivo a títulos elevados; factor reumatoide positivo; discreta disminución de C4; ANCA positivos, MPO y PR3 negativos; y crioglobulinas circulantes positivas (tabla 1). Con estos hallazgos, se consideró un cuadro compatible con síndrome de Sjögren primario y vasculitis crioglobulinémica tipo II. Dado el compromiso vascular al inicio, y a pesar de haber presentado resolución espontánea del síndrome de dedo azul, se decidió iniciar inmunomodulación con azatioprina 50 mg cada 24 horas e hidroxicloroquina 200 mg cada 24 horas, debido al riesgo de nuevos eventos. Hasta la fecha, se logró controlar la sintomatología.

Discusión

Los criterios clasificatorios actualmente utilizados para el SSp son los del Grupo de Consenso Americano-Europeo (EULAR) (tabla 1), que se basan en 4 pilares fundamentales: clínico glandular, clínico extraglandular, histopatológico e inmunológico (fig. 1).

Como se presentó en el caso clínico, las manifestaciones extraglandulares, aunque poco comunes, deben tenerse en cuenta, ya

que solo conociéndolas es posible sospechar clínicamente del síndrome, lo que puede conducir a un diagnóstico oportuno. La evaluación de los signos oculares puede realizarse durante la consulta oftalmológica, confirmando la presencia de queratoconjuntivitis sicca mediante la prueba de Schirmer². El daño epitelial conjuntival y el tiempo de rotura lagrimal pueden evaluarse con pruebas de colorantes oculares².

La biopsia de la glándula salival menor sigue siendo un importante procedimiento diagnóstico para el síndrome de Sjögren. El hallazgo histopatológico clave es la infiltración linfocítica periductal. La evaluación de la funcionalidad de las glándulas salivales también puede realizarse mediante el test de flujo salival total no estimulado². Además, es fundamental recordar las anomalías serológicas y de laboratorio comunes en estos pacientes, entre las cuales destacan los anticuerpos anti-Ro (SS-A) y anti-La (SS-B), el factor reumatoide, las citopenias y la hipergammaglobulinemia², tal como se documentó en el caso presentado.

Debe tenerse en cuenta también la asociación de este síndrome con enfermedades autoinmunes concomitantes, como la crioglobulinemia (más frecuente el tipo II), ya que este es uno de los factores pronósticos de la enfermedad. La crioglobulinemia se asocia con el desarrollo de compromiso extraglandular, vasculitis sistémica, linfoma de células B y una menor supervivencia. Para el diagnóstico de esta entidad, es importante considerar que la detección de crioglobulinas puede ser técnicamente difícil debido a la inestabilidad térmica de las mismas. Estas se precipitan fácilmente si la temperatura de la muestra de sangre cae por debajo de los 37 °C antes de su procesamiento en el laboratorio. Por ello, la evaluación de otras características de laboratorio que sugieran crioglobulinemia es crucial. Aunque no siempre están presentes, varias alteraciones del complemento son indicativas, como las disminuciones en los componentes tempranos (C1q, C2 y C4) y en CH50, así como los niveles elevados de los componentes tardíos (C5 y C9) y del inhibidor de C1. La electroforesis y la inmunoelectroforesis pueden mostrar hipergammaglobulinemia policlonal o un pico monoclonal. La vasculitis crioglobulinémica mixta se manifiesta típicamente como púrpura vascular, crioglobulinemia y niveles bajos de C4¹².

En cuanto al tratamiento, se mencionará brevemente el estado del arte en esta entidad. En el síndrome de Sjögren, es importante tener en cuenta que no se ha demostrado que ningún tratamiento modifique la progresión de la enfermedad, por lo que el manejo generalmente es sintomático.

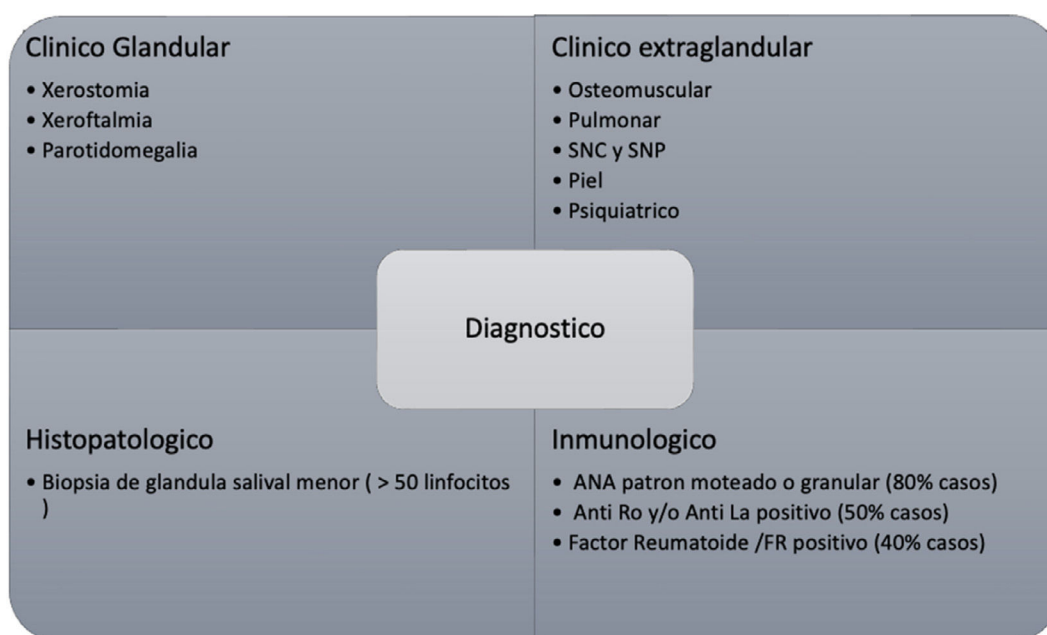


Figura 1. Pilares diagnósticos de síndrome de Sjögren primario (SSp). *SNC: Sistema nervioso central. *SNP: Sistema nervioso periférico.

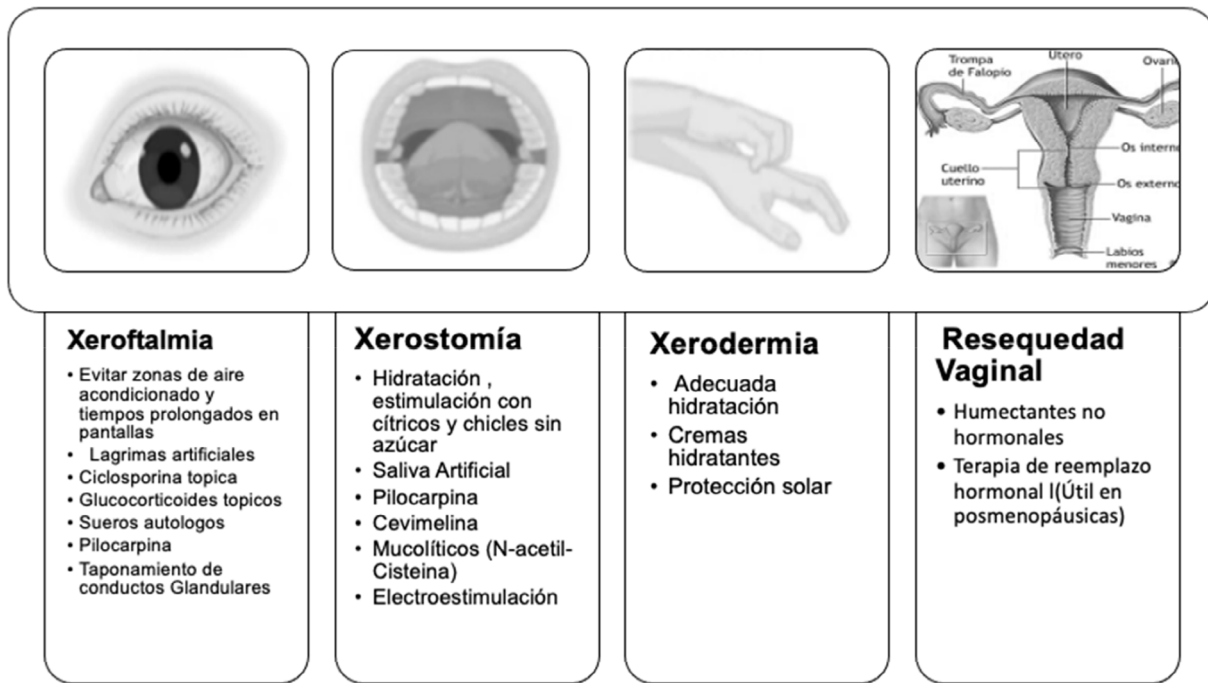


Figura 2. Tratamiento del síndrome seco¹⁰.

Para el manejo del síndrome seco (fig. 2), es fundamental una adecuada hidratación. En cuanto a la xerostomía, es esencial mantener una buena higiene bucal debido a la mayor predisposición a la formación acelerada de caries dentales. La estimulación del flujo salival mediante gomas de mascar o dulces sin azúcar, así como el uso de productos salivales artificiales, puede ser útil. Además, se han empleado agentes muscarínicos como la pilocarpina y la cevimelina. La xeroftalmia se trata con lágrimas artificiales y ungüentos oftálmicos. También se recomiendan medidas de higiene ocular y, en caso de blefaritis, corticoides tópicos o ciclosporina. En cuanto a la xerodermia, es fundamental mantener una hidratación adecuada con cremas humectantes y el uso de protector solar. Para la sintomatología vaginal se pueden utilizar humectantes no hormonales, mientras que la terapia de reemplazo hormonal local es útil en mujeres posmenopáusicas.

En cuanto al tratamiento de las manifestaciones extraglandulares (fig. 3), es importante recordar que estos pacientes a menudo presentan sintomatología psicológica, la cual ha sido manejada de manera más eficaz con medidas de autocuidado y ejercicio. En el tratamiento sistémico, la hidroxiclороquina se ha utilizado como tratamiento de primera línea para el dolor y la artritis inflamatoria leve, aunque con una evidencia débil en cuanto a la reducción de la sintomatología. Los esteroides en cursos breves e intermitentes se emplean para el manejo de brotes sistémicos y manifestaciones orgánicas significativas, con o sin tratamiento inmunosupresor. Las dosis bajas de prednisona oral también se utilizan para el tratamiento de sintomatología constitucional persistente en pacientes que no han respondido adecuadamente a otros inmunosupresores. El metotrexato se usa principalmente para la

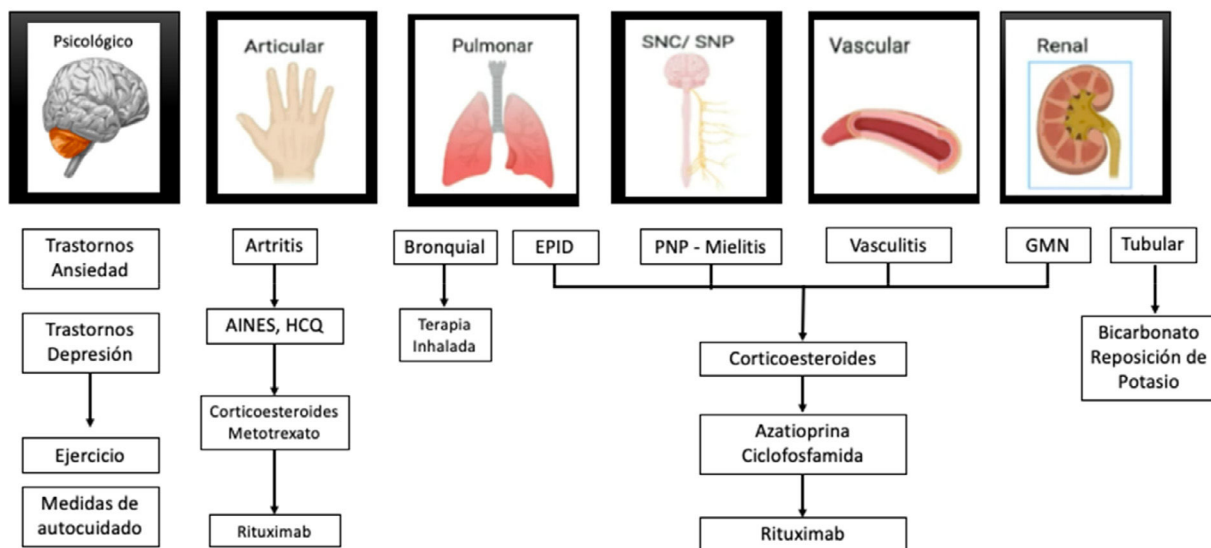


Figura 3. Tratamiento para las manifestaciones extraglandulares¹⁰. *AINE: antiinflamatorios no esteroideos. *HCQ: hidroxiclороquina.

artritis, mientras que la azatioprina, el micofenolato y la ciclofosfamida se han empleado para complicaciones sistémicas, como enfermedad pulmonar, citopenias, vasculitis, mielopatía y neuropatía. En casos de enfermedad sistémica grave, se puede considerar el uso de rituximab².

En el tratamiento para la vasculitis crioglobulinémica mixta secundaria a enfermedad autoinmune se puede indicar el uso de antiinflamatorios no esteroides para el control de los síntomas leves, tales como la fatiga, mialgias y artralgias¹³. En los casos moderados a severos se ha planteado el uso de inmunosupresión convencional y/o la depleción de células B. El tratamiento usado tradicionalmente como inductor de la remisión clínica se basa en altas dosis de glucocorticoides y ciclofosfamida. El uso de azatioprina y micofenolato de mofetilo son usados principalmente como terapia de mantenimiento¹⁴, se ha planteado también el uso de rituximab¹⁵, ambos esquemas de tratamiento (ciclofosfamida con glucocorticoides y rituximab con glucocorticoides) han demostrado similar eficacia como agentes inductores¹⁵.

Conclusiones

El síndrome de Sjögren es una enfermedad autoinmune multisistémica, la cual presenta con una alta frecuencia síndrome seco típico, no obstante, un pequeño porcentaje de paciente puede iniciar con síntomas de compromiso extraglandular. Por ello, solo si se conocen las diferentes manifestaciones que puede tener esta enfermedad, se puede sospechar la misma y realizar un diagnóstico oportuno. Estas manifestaciones extraganglionares no tienen una asociación lineal con el tiempo de aparición del síndrome seco en la evolución natural de la enfermedad, desde el punto de vista clínico, en este caso, la presentación fue atípica, lo que retrasó su diagnóstico y su tratamiento, por ello es importante destacar la importancia de conocer el gran espectro de manifestaciones que puede tener el SSP.

Puntos destacados

A destacar en este caso exponemos la importancia del conocimiento de las manifestaciones extraganglionares de esta enfermedad y de los criterios clasificatorios para el SSP del Grupo de Consenso Americano-Europeo - EULAR para realizar un diagnóstico oportuno y un tratamiento temprano.

Responsabilidades éticas

Las autoras declaran que este caso fue avalado por el comité de ética y autorizado por la paciente para su publicación científica.

Consentimiento informado

El consentimiento informado fue debidamente diligenciado por parte de la paciente, con respeto por el derecho a la privacidad.

Financiación

Las autoras declaran que el soporte financiero realizado para este manuscrito proviene de recursos propios.

Conflicto de intereses

Las autoras declaran que no tienen ningún conflicto de intereses para este manuscrito.

Bibliografía

- Manfrè V, Cafaro G, Ricucci I, Zabotti A, Perricone C, Bootsma H, et al. One year in review 2020: comorbidities, diagnosis and treatment of primary Sjögren's syndrome. *Clin Exp Rheumatol*. 2020;38(Suppl):126.
- Thorne I, Sutcliffe N. Sjögren's syndrome. *Br J Hosp Med (Lond)*. 2017;78:438-42. <https://doi.org/10.12968/hmed.2017.78.8.438>.
- DynaMed. Dynamed.com. n.d. [consultado 10 Sep 2024]. Disponible en: <https://www.dynamed.com/condition/sjogren-syndrome>.
- García-Alfonso C, Rondón-Carvajal J, Millán-Pérez SP. Síndrome de Sjögren primario que debuta con polimiositis mitocondrial, neuropatía axonal y parálisis hipopotasémica: reporte de caso. *Rev Colomb Reumatol*. 2020;27:158-65. <https://doi.org/10.1016/j.rcreu.2020.05.015>.
- Prevalencia. AE Sjögren. [consultado 10 Sep 2024]. Disponible en: <https://aesjogren.org/el-sindrome/la-enfermedad-de-sjogren/prevalencia/>.
- Stefanski A-L, Tomiak C, Pleyer U, Dietrich T, Burmester GR, Dörner T. The diagnosis and treatment of Sjögren's syndrome. *Dtsch Arztebl Int*. 2017;114:354. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2017.0354>.
- Loganathan M, Ladani A, Lippmann S. Fibromyalgia, Sjogren's & depression: linked? *Postgrad Med*. 2020;132:575-80. <https://doi.org/10.1080/00325481.2020.1758426>.
- Cacoub P, Comarmond C, Domont F, Savey L, Saadoun D. Cryoglobulinemia vasculitis. *Am J Med*. 2015;128:950-5. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2015.02.017>.
- UpToDate. Uptodate.com. n.d. [consultado 10 Sep 2024]. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/mixed-cryoglobulinemia-syndrome-clinical-manifestations-and-diagnosis?search=cryoglobulinemia&source=search_result&selectedTitle=2%7E145&usage_type=default&display_rank=2.
- Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, Bombardieri S, Bootsma H, De Vita S, Dörner T, et al. EULAR recommendations for the management of Sjögren's syndrome with topical and systemic therapies. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(1):3-18. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2019-216114>.
- Echeverry García AF. Enfoques prácticos en medicina interna 6.ª ed. Medellín, Antioquia: universidad pontificia bolivariana; 2022.
- Desbois AC, Cacoub P, Saadoun D. Cryoglobulinemia: an update in 2019. *Joint Bone Spine*. 2019;86:707-13. <https://doi.org/10.1016/j.jbspin.2019.01.016>.
- Takada S, Shimizu T, Hadano Y, Matsumoto K, Kataoka Y, Arima Y, et al. Cryoglobulinemia (Review). *Mol Med Rep*. 2012;6(1):3-8. <https://doi.org/10.3892/mmr.2012.861>.
- Roccatello D, Saadoun D, Ramos-Casals M, Tzioufas AG, Fervenza FC, Cacoub P, et al. Cryoglobulinaemia. *Nat Rev Dis Primers*. 2018;4(1):11. <https://doi.org/10.1038/s41572-018-0009-4>.
- Terrier B, Krastinova E, Marie I, Launay D, Lacraz A, Belenotti P, et al. Management of noninfectious mixed cryoglobulinemia vasculitis: data from 242 cases included in the CryoVas survey. *Blood*. 2012;119:5996-6004. <https://doi.org/10.1182/blood-2011-12-396028>.