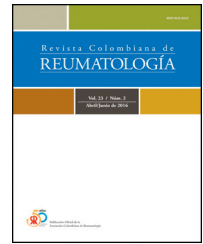




Revista Colombiana de REUMATOLOGÍA

www.elsevier.es/rcreuma



Informe de caso

Alteraciones hematológicas como manifestación inicial del síndrome de Sjögren primario



Víctor A. Martínez*, Cindy A. Leal y Diana C. Moreno

Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario Mayor Mederi, Bogotá, Colombia

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 25 de noviembre de 2016

Aceptado el 20 de abril de 2017

On-line el 7 de junio de 2017

Palabras clave:

Síndrome de Sjögren

Anemia

Trombocitopenia

R E S U M E N

Se presenta el caso de una mujer de 50 años de edad con cuadro de hemorragia uterina anormal persistente, síndrome anémico secundario, astenia y adinamia, en quien se documenta bicitopenia con anemia normocítica normocrómica y trombocitopenia. Después de realizar un minucioso estudio de las causas de la bicitopenia, se diagnostica síndrome de Sjögren primario, en ausencia de síntomas secos.

© 2017 Asociación Colombiana de Reumatología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Haematological changes as the initial manifestation of primary Sjogren's syndrome

A B S T R A C T

The case is presented of a woman 50 years old with persistent box abnormal uterine bleeding. She has secondary anaemia, adynamia, and asthenia, which is documented as microcytic normochromic anaemia and bicytopenia with thrombocytopenia. After conducting a thorough study of the causes of bicytopenia, the diagnosis of Sjogren's syndrome was made, in the absence of dry symptoms.

© 2017 Asociación Colombiana de Reumatología. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

El síndrome de Sjögren es una enfermedad autoinmune crónica, caracterizada por la presencia de manifestaciones clí-

nicas dadas por la afectación de las glándulas exocrinas y, en ocasiones, por el compromiso extraglandular, condicionando su pronóstico. Usualmente, las primeras manifestaciones clínicas de los pacientes son xerostomía (sequedad de mucosas) y xeroftalmía (sequedad ocular). Para realizar un diagnóstico acertado se deben descartar otras etiologías asociadas con síndrome seco, como uso de medicamentos anticolinérgicos, hipotiroidismo, infección por hepatitis B y C, menopausia, entre otros.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: martinezvito25@gmail.com (V.A. Martínez).
<https://doi.org/10.1016/j.rcreu.2017.04.004>

0121-8123/© 2017 Asociación Colombiana de Reumatología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Además de los síntomas secos podemos encontrar compromiso extraglandular como poliartritis, fenómeno de Raynaud o anemia. El diagnóstico se basa en la demostración del compromiso glandular exocrino y en la presencia de anticuerpos positivos como anti-Ro, anti-La y factor reumatoide¹.

El síndrome de Sjögren ocurre en pacientes de todas las edades, predominando en mujeres de entre 40 y 50 años de edad¹. Se clasifica en primario cuando no está asociado a ninguna enfermedad y en secundario cuando está asociado con otras enfermedades autoinmunes. Su etiopatogenia es multifactorial, y el inicio del proceso autoinmune se debe a una combinación de factores intrínsecos y extrínsecos. Los pacientes con síndrome de Sjögren primario pueden desarrollar alteraciones hematológicas como manifestación inicial en el 5-10% de los casos².

Caso clínico

Paciente femenina de 50 años de edad con antecedente de miomatosis uterina; ingresó por cuadro clínico de 2 meses de evolución consistente en palidez mucocutánea, astenia, adinamia, disminución de la clase funcional II/IV en la escala (NYHA) y sangrado vaginal persistente. No refirió pérdida de peso, negó diaforesis nocturna y no presentaba síntomas secos.

Al ingreso la paciente estaba taquicárdica, con palidez mucocutánea y sangrado vaginal. Los paraclínicos de ingreso evidenciaron anemia normocítica, normocrómica y trombocitopenia. Se iniciaron estudios de bicitopenia con miras a descartar etiologías carencial, infecciosa, autoinmune y neoplásica (tabla 1).

En los estudios complementarios se evidenció en el perfil inmunológico presencia de anticuerpos antinucleares (ANA), anticuerpos extraíbles del núcleo (ENAS) y factor reumatoide positivos, por lo que se consideró como posibilidad diagnóstica cuadro compatible con síndrome de Sjögren de presentación atípica; se realizó biopsia de glándula salival reportando sialoadenitis crónica grado III/IV en la clasificación de Chisholm Mason. De esta manera se confirmó el diagnóstico de síndrome de Sjögren primario con inicio de manifestaciones hematológicas; se instauró el manejo con metilprednisolona y azatioprina con mejoría progresiva de la bicitopenia, evidenciando un ascenso gradual de la hemoglobina, con control al egreso de 9,3 g, y un aumento de plaquetas en 53.000/mm³.

Discusión

El síndrome de Sjögren es una enfermedad inflamatoria autoinmune crónica, que afecta principalmente a las glándulas exocrinas. Se puede presentar solo (primario), o asociado con otra enfermedad del tejido conectivo (secundario); su diagnóstico se basa en los criterios de clasificación propuestos por el Grupo de consenso americano y europeo publicado en el 2012³ (tabla 2).

Es la segunda enfermedad reumática sistémica más común, con una prevalencia estimada del 0,1 al 4,8%. Afecta principalmente a mujeres de mediana edad, con una proporción mujeres y hombres de 9:1⁴.

Tabla 1 – Paraclínicos de la paciente

Hemograma	Leucocitos 6.350 (mil/mm ³), hemoglobina 4,4 (g/dl), hematocrito (12,5%), volumen corpuscular medio (88 fl), hemoglobina corpuscular media 32,6 (g/dl), plaquetas 14.000 (/mm ³), ancho de distribución eritrocitaria (16,8%)
Azoados	Creatinina 0,56 (mg/dl), BUN 14,1 (mg/dl)
Tiempos de coagulación	INR1,1, PT 22 (s), PTT 40 (s)
Electrolitos	Potasio: 4,2 (mEq/l). Calcio: 8,6 (mEq/l). Magnesio: 2,0 (mEq/l). Sodio: 142 (mEq/l)
Ecografía transvaginal	Miomatosis uterina
Índice de reticulocitos	0,48%
Perfil de hemólisis	Negativo, excepto lactato deshidrogenasa 1.845 (UI/l)
Perfil infeccioso (VDRL, VIH, hepatitis B y C)	Negativo
Vitamina B ₁₂	335 (pg/ml)
Ácido fólico	13 (ng/ml)
TSH	3,24 (mIU/l)
Ecografía abdominal	No hepatomegalia ni esplenomegalia
Biopsia de médula ósea y citometría de flujo	Biopsia negativa, citometría de flujo 9,5%
Electroforesis de proteínas	Normal
TAC de tórax y abdomen	Sin hallazgos positivos
Perfil autoinmune	Anticuerpos antinucleares (ANA) 1/640 patrón de fluorescencia moteado, anticuerpos anti-ADN negativo, complemento C3 y C4 (normal), anticuerpos extraíbles del núcleo (ENAS) (positivos), anti-Ro y anti-La (positivos), factor reumatoide (positivo)

Se caracteriza por una alteración en la respuesta de linfocitos T y B, que generan daño glandular exocrino por medio de una cascada inflamatoria que perpetúa la lesión. La infiltración de células linfoplasmocitarias en las glándulas salivares y lacrimales, con posterior fibrosis de las mismas, es la responsable de la sintomatología cardinal⁵.

Existen diferentes manifestaciones extraglandulares, como las alteraciones hematológicas, entre las que se encuentran anemia, hemocitopenias, gammopatías monoclonales y trastorno linfoproliferativo, predominantemente linfoma no-Hodgkin de células B⁶. Las manifestaciones hematológicas se pueden presentar como primera manifestación de síndrome de Sjögren oculto, por lo tanto debe tenerse en cuenta esta enfermedad como diagnóstico diferencial ante cuadros de citopenias inexplicables⁷.

Las alteraciones hematológicas son un hallazgo frecuente en las diferentes enfermedades autoinmunes, encontrándose hasta en el 25-50% de los pacientes. Existen varios mecanismos fisiopatológicos involucrados en la aparición de anemia, entre los que se encuentran la destrucción periférica de glóbulos rojos maduros, alteración de la producción de glóbulos rojos y alteraciones hematopoyéticas secundarias a

Tabla 2 – Criterios de clasificación del Grupo de consenso americano y europeo 2012

1. **Síntomas orales (1 positivo)**
Sensación de boca seca por un periodo superior a 3 meses
Parotidomegalia recurrente
Necesidad de ingesta de líquidos constante
 2. **Síntomas oculares (1 positivo)**
Sensación de ojos secos durante más de 3 meses
Sensación de arenilla ocular recurrente
Necesidad de utilizar lágrimas artificiales más de 3 veces al día
 3. **Signos oculares (1 positivo)**
Prueba de Schirmer menor o igual a 5 mm a los 5 min
Puntuación mayor o igual a 4 en tinción de rosa de Bengala (escala de Bjsterveld)
 4. **Alteración de glándulas salivales (1 positiva)**
Gammagrafía parotídea con déficit difuso de captación (grado III: marcado enlentecimiento con disminución tanto de concentración como de excreción del trazador; grado IV: ausencia de actividad glandular)
Sialografía con alteración difusa ductal y acinar
Flujo salival sin estimular de 1,5 ml o menos en 15 min
 5. **Histopatología**
Biopsia salival grados III-IV (clasificación Chisholm y Mason): sialoadenitis linfocítica crónica
 6. **Inmunología (1 positiva)**
Anti-Ro/SS-A
Anti-La/SS-B
- Es necesario cumplir con 4-6 criterios incluyendo el 5 o el 6
Si se cumplen 3 criterios se considera Sjögren probable*

mecanismo autoinmune. En los pacientes con síndrome de Sjögren primario, se documenta anemia hasta en el 34,1% de ellos. La principal causa de anemia es por enfermedad crónica en el 69%, y en menor proporción por anemia hemolítica autoinmune (10%), anemia ferropénica (9%) y otras causas (4%)⁸, siendo la de mayor severidad la anemia hemolítica autoinmune⁹.

La anemia secundaria a enfermedad crónica se explica por la liberación de hepcidina, un péptido de origen hepático con actividad antimicrobiana y en la homeostasia del hierro. La hepcidina inhibe la actividad de la ferroportina 1, disminuyendo el transporte basolateral de hierro en el duodeno, además de aumentar la captación y almacenamiento por el sistema reticuloendotelial, inhibiendo su liberación desde los macrófagos e hígado. Por otra parte, citoquinas proinflamatorias, factor de necrosis tumoral, interferón gamma e interleucina 1 disminuyen la producción de eritropoyetina (EPO) y bloquean la acción de la EPO circulante. Dicha anemia puede ser tratada con EPO recombinante y suplencia de hierro¹⁰.

Entre los factores relacionados con una mayor prevalencia de anemia se encuentran la presencia de ANA, anti-Ro, anti-La y anticuerpos anticardiolipinas. En un estudio realizado para clasificar el síndrome de Sjögren primario, se encontró que los pacientes con anticuerpos anti-Ro tenían mayor frecuencia de cursar con características sistémicas, entre estas alteraciones hematológicas como anemia y trombocitopenia¹¹.

Entre las alteraciones hematológicas también se puede evidenciar leucopenia en el 14-42% de los pacientes, asociada

con linfopenia o neutropenia autoinmune, con presentación generalmente crónica; sin embargo, en algunas oportunidades pueden aparecer de forma aguda como efecto de medicamentos o por infecciones asociadas con la inmunosupresión¹², al igual que la púrpura trombocitopénica.

El síndrome de Sjögren se puede asociar con aparición de crioglobulinemia mixta tipo II (IgG policlonal e IgM monoclonal con actividad del factor reumatoide) que conlleva neuropatía periférica, fenómeno de Raynaud, púrpura, injuria renal y artralgias¹³.

La progresión a linfoma no-Hodgking se encuentra en el 4-6% de los pacientes con síndrome de Sjögren; se ha visto asociada con el aumento en la beta 2 microglobulina, presencia de crioglobulinemia, negativización del factor reumatoide, aumento en el tamaño de glándulas parótidas, adenomegalias y esplenomegalias¹⁴.

El tratamiento del síndrome de Sjögren se centra en el manejo de los síntomas secos, sin embargo, las manifestaciones extraglandulares requerirán de un manejo inmunomodulador adicional. En el caso de alteraciones hematológicas, según su etiología se deberá adicionar suplencia de hierro, ácido fólico, cianocobalamina, EPO, tratamiento inmunomodulador con corticoides, azatioprina, ciclofosfamida, metotrexato; en algunos casos refractarios al tratamiento se requerirá de la administración de inmunoglobulina, así como la realización de esplenectomía en los casos más graves asociados a trombocitopenia severa¹⁵.

Las alteraciones hematológicas son un hallazgo frecuente en las diferentes enfermedades autoinmunes; sin embargo, en el síndrome de Sjögren no son una manifestación patognomónica, por lo que en los pacientes con pocos o nulos síntomas secos, como en el caso presentado, se puede causar una demora en el diagnóstico correcto y manejo oportuno. Es por esto que las alteraciones hematológicas descritas se deben tener en cuenta como manifestación inicial del síndrome de Sjögren, progresión de la enfermedad, infección asociada o efectos adversos de los medicamentos.

Conclusión

El síndrome de Sjögren es una enfermedad autoinmune que se caracteriza por la presencia de síntomas secos, xerostomía (sequedad de mucosas) y xeroftalmía (sequedad ocular), sin embargo, se puede asociar con manifestaciones extraglandulares entre las que se encuentran las alteraciones hematológicas. Aunque dichas alteraciones cursan con un grado de frecuencia alto, es atípico que esta sea su única manifestación, como en el caso de la paciente presentada.

Es por esto que en las diferentes alteraciones hematológicas, como las citopenias, se deben tener en cuenta entre los diagnósticos diferenciales las enfermedades autoinmunes, y entre ellas, el síndrome de Sjögren.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni animales.

Confidencialidad de datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Morcillo Valle M. Síndrome de Sjögren, Hospital el Escorial San Lorenzo. Madrid, España; 2009.
2. Rosas Gómez de Salazar J, Senabre Gallego JM, Santos Ramírez C. Manejo de las manifestaciones extraglandulares del síndrome de Sjögren primario, sección de reumatología Hospital María Baxia, Alicante, España, 30 Junio 30 de 2010.
3. Vitali C, Bombardieri S, Jonsson R, Moutsopoulos HM, Alexander EL, Carsons SE, et al. 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.
4. Tincani A, Andreoli L, Cavazzana I, Doria A, Favero M, Fenini M, et al. Novel Aspects of Sjogren's syndrome in 2012. *BMC Med.* 2013;11:93.
5. Khattri S, Barland P. Primary Sjogren's syndrome and autoimmune cytopenias. *Bull NYU Hosp Jt Dis.* 2012;70:130-2.
6. Manganelli P, Fietta P, Quaini F. Hematologic manifestations of primary Sjögren's syndrome. *Clin Exp Rheumatol.* 2006;24:438-48.
7. Zhou JG, Fen Y, Jiang L, Yang QB, Luo WF. Clinical analysis of primary Sjogren's syndrome complicating anemia. *Clin Rheumatol.* 2010;29:525-9.
8. Shinoda K, Taki H, Hounoki H, Ogawa R, Sugiyama E, Tobe K. Severe autoimmune hemolytic anemia associated with IgM warm auto-antibodies in primary Sjogren syndrome. *Int J Rheum Dis.* 2010;13:94-6.
9. Kamath V, Prabhakar B, Veena, Lachikarathman D. Sjogren's thrombocytopenia. *J Assoc Physicians India.* 2011;59:114-5.
10. Autrel-Moignet A, Lamy T. Autoimmune neutropenia. *Presse Med.* 2014;43:e105-18.
11. Rudolph SE, Kouba M, Hrdlicka P. Severe corticoid-refractory autoimmune thrombocytopenia associated with mixed connective tissue disease (Sharp's syndrome). Treatment with rituximab. *Dtsch Med Wochenschr.* 2009;134:1734-8.
12. Radman I. Hematological Abnormalities in rheumatic disease. *Reumatiziam.* 2006;53:11-7.
13. Coppo P, Sibilia J. Agranulocitosis asociada con el síndrome de Sjögren primario. ¿Es un trastorno benigno? *Ann Rheum Dis.* 2003;62:476-8.
14. Navarro B, Yebra M, Romero J, Suárez D. Linfoma de Hodgkin asociado a síndrome de Sjögren primario. *Med Clin.* 2001;16:636.
15. Schattner A, Friedman J, Klepfish A, Berrebi A. Immune cytopenias as the presenting finding in primary Sjögren's syndrome. *QJM.* 2000;93:825-9.