

Afectación vascular del sistema nervioso central en el síndrome de Sjögren: a propósito de un caso

MARTÍNEZ VIDAL MP¹, MOLINA JAIME JA², MARTÍN DOMÉNEQ R³, FERNÁNDEZ CARBALLIDO C³

¹Sección Reumatología. Hospital General Universitario de Alicante

²Servicio de Medicina Intensiva. Hospital de Torrevieja (Alicante)

³Sección de Reumatología. Hospital General Universitario de Elda (Alicante)

Correspondencia: Dra. M^a Paz Martínez Vidal - Hospital General Universitario de Alicante - C/ Pintor Baeza, 11 - 03010 Alicante

✉ Mpmavidal@yahoo.es

RESUMEN

Se presenta el caso de una mujer de 53 años que debutó con mareo e inestabilidad. Las pruebas evidenciaron una lesión ocupante de espacio en cerebelo y el estudio resultó negativo para causa infecciosa o tumor primario. La biopsia de cerebelo mostró indicios no concluyentes de linfoma y una segunda biopsia confirmó el diagnós-

tico de vasculitis. Se realizó nueva anamnesis en busca de síntomas y signos de vasculitis primarias o secundarias del sistema nervioso central y los hallazgos fueron diagnósticos para el síndrome de Sjögren. Se discute la afectación vascular y neurológica del síndrome de Sjögren.

Palabras clave: Síndrome Sjögren, vasculitis, sistema nervioso.

INTRODUCCIÓN

La etiopatogenia e incidencia de la afectación del sistema nervioso central (SNC) y periférico (SNP) en el síndrome de Sjögren Primario (SSp) son controvertidas.

Desde el punto de vista etiopatogénico parecen bien demostrados dos mecanismos: la vasculitis y las lesiones inmuno-mediadas por autoanticuerpos. La prevalencia de afectación del sistema nervioso en el SSp es muy variable, pudiendo oscilar entre el 2% y el 25% según las diferentes series publicadas. Esta variabilidad se debe principalmente a la falta de unificación de criterios diagnósticos, al infra-diagnóstico derivado, entre otros motivos, de la ausencia de estándares para clasificar los hallazgos clínicos y de la RM, así como a la escasez de estudios histopatológicos a nivel del SNC¹⁻¹¹.

La manifestación más habitual de vasculitis en el SSp es la vasculitis cutánea localizada, de pequeño vaso, que se presenta como púrpura palpable de predominio en miembros inferiores. Raramente los pacientes pueden presentar una vasculitis necrotizante de arterias de mediano

calibre, simulando una panarteritis nodosa. Del mismo modo se han comunicado algunos casos de vasculitis asociadas a ANCA⁸. La crioglobulinemia secundaria puede presentarse en estos pacientes como una glomerulonefritis membrano-proliferativa, polineuropatía sensitivo-motora y vasculitis cutánea.

CASO CLÍNICO

Mujer de 53 años, diagnosticada de epilepsia desde la juventud sin otros antecedentes de interés. Acudió al Servicio de Urgencias por un cuadro de mareo progresivo con inestabilidad, náuseas y cefalea opresiva holocraneal de un mes de evolución. Estaba afebril y normotensa. La exploración física solo mostró marcha con tándem inestable y seguimiento ocular sacádico. El resto de la exploración sistemática y neurológica era normal. Las pruebas analíticas en el Servicio de Urgencias mostraron resultados de hemograma, bioquímica y orina rigurosamente normales. La paciente fue ingresada para completar el estudio. El TC de cráneo mostró la presencia de una lesión heterogénea en hemisfero derecho, con lige-

ro efecto masa sobre el IV ventrículo, sospechosa de lesión tumoral primaria o metastásica. Se realizó resonancia (RM) craneal que mostró: "Lesión ocupante de espacio en cerebelo de 30 mm de diámetro, en relación con una metástasis vs. neoplasia primaria del SNC, aunque con relativamente poco efecto de masa considerando el tamaño de la lesión (figura 1). Los marcadores tumorales fueron negativos a excepción de CA-153, que estaba ligeramente aumentado a 37 UI/ml (normal <25 UI/ml). Se realizó TC de cuello, tórax, abdomen y pelvis, y también mamografía sin objetivar tumor sólido. Las serologías fueron negativas. El PET-TC mostró captación en vermis cerebeloso con SUV 7.8 (datos de malignidad). También se realizó una espectroscopia con el siguiente informe: "Análisis espectroscópico de lesión localizada en cerebelo cuyos resultados no serían los esperables en la etiología glial de alto grado ni en el gangliocitoma displásico cerebeloso, y podrían corresponderse con un proceso inflamatorio/infeccioso". Ante estos resultados se realizó una biopsia cerebral que se informó compatible con linfoma y

una biopsia de médula ósea que fue normal. Ante la incertidumbre diagnóstica, se procedió a realizar una segunda biopsia cerebelosa que se remitió para estudio al Hospital Marqués de Valdecillas de Santander. El resultado fue: "Lesión inflamatoria consistente en vasculitis de vasos de pequeño y mediano calibre con un infiltrado predominante de linfocitos T con linfocitos B asociados y alguna célula plasmática. Afecta a corteza y sustancia blanca de tejido cerebeloso. No datos de vasculitis leucocitoclástica ni granulomas". Ante los resultados de la segunda biopsia, se hizo de nuevo una anamnesis dirigida. La paciente refería haber tenido aftas orales dolorosas ocasionales, xerostomía, artralgias en manos, algún episodio de tumefacción en nudillos y disestesias ocasionales de los dedos de las manos. De nuevo la exploración no objetivó alteraciones y salvo la marcha inestable no había focalidad neurológica. Los resultados de las pruebas complementarias realizadas se muestran a continuación:

Laboratorio: se encontró aumento de GGT 70 sin otras alteraciones de la bioquímica; leucopenia 3600 (N 1700, L 1100), con resto de hemograma sin alteraciones. PCR: 1.9 mg/l. Coagulación y estudio de hipercoagulabilidad sin alteraciones. Proteinograma e inmunoelectroforesis normales. Autoinmunidad: ANA + 1/320 (citoplasmático), RO52+ (Ro60 y La -; resto ENA-). DNA-. ANCA- (PR3-, MPO-). ECA normal. Anticuerpos anti miositis: banda positiva Ro 52. Complementos C3 y C4 normales. Crioglobulinas negativas.

ENG/EMG: neuropatía crónica del nervio mediano bilateral de grado moderado-severo en lado izquierdo, y leve en el derecho, por compresión a nivel del carpo. No otros datos que oriente a polineuritis ni mononeuritis.

El flujo salivar basal fue de 2.5 ml en 15 minutos y la secreción lagrimal en OD 5 mm, OI 3 mm.

Biopsia de glándula salivar menor: presencia de agregados inflamatorios linfocitarios concordantes con síndrome de Sjögren.

Con estos resultados se estableció el diagnóstico de SSp con vasculitis del

FIGURA 1

RM CRANEAL INICIAL. LESIÓN OCUPANTE DE ESPACIO EN CEREBELO DE 30 MM DE DIÁMETRO, CON RELATIVAMENTE POCO EFECTO DE MASA

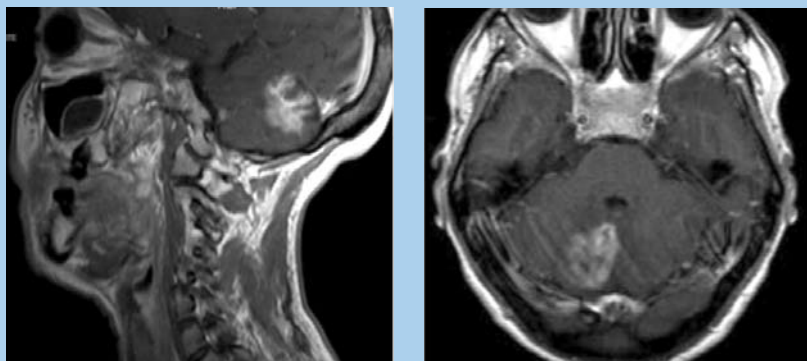
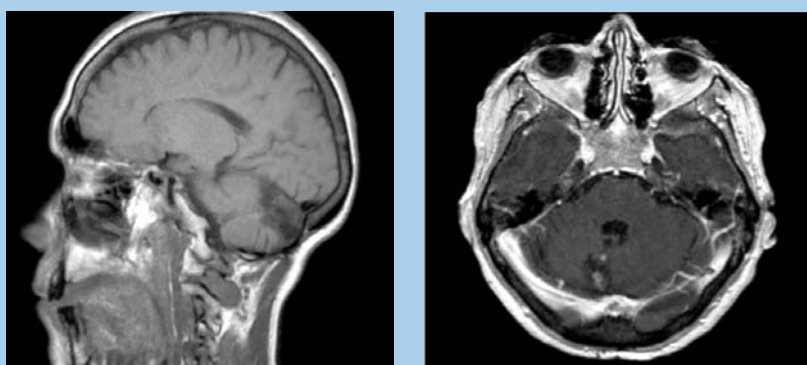


FIGURA 2

RM CRANEAL TRAS 12 MESES DE CICLOFOSFAMIDA IV



SNC. En el momento del diagnóstico se inició Dolquine 200 mg al día, se administró metilprednisolona 1 g iv/día durante 3 días consecutivos y se programó un tratamiento de ciclofosfamida iv mensual durante 12 meses. La paciente quedó asintomática y el tamaño de la lesión se redujo progresivamente, presentando sólo una captación estable de 1 cm y otros dos focos puntiformes (figura 2), sobre un área de malacia, tras finalizar ciclofosfamida. Se decidió emplear azatioprina como terapia de mantenimiento y actualmente sigue asintomática tras varios meses de seguimiento.

DISCUSIÓN

En las neuropatías periféricas de pacientes con SSp los estudios anatomopatológicos han evidenciado un sustrato claramente vasculítico, sin embargo, existen

escasos estudios tisulares a nivel del SNC, lo cual hace que la etiopatogenia de dichas lesiones aún sea controvertida. En cualquier caso existen fuertes evidencias provenientes de diferentes estudios, de que a nivel del SNC también pueden ocurrir fenómenos de vasculitis necrotizante de arteriolas y vasos de pequeño calibre y, en menor proporción, de mediano calibre, de localización carotídea, cerebral, meníngea, subaracnoidea o espinal. En ellos se ha observado infiltrado inflamatorio, formado en especial por linfocitos T y en menor número por linfocitos B, macrófagos y células plasmáticas, típicamente rodeando al vaso, si bien puede infiltrar su pared, e incluso extenderse hacia el parénquima cerebral circundante¹.

En otro grupo de pacientes no se ha observado vasculitis del SNC, sino escasa

actividad inflamatoria, destacando la gliosis y pérdida neuronal en regiones del tronco del encéfalo, cerebelo, el núcleo dentado y la parte medial del lóbulo temporal. En estos casos, se piensa en un mecanismo inmunomediado humoral, por autoanticuerpos, que justificaría la normalidad o las alteraciones radiológicas inespecíficas encontradas en muchos pacientes¹.

Así pues, se cree que en la etiopatogenia de las lesiones del sistema nervioso en pacientes con SSp intervienen fenómenos vasculíticos y humorales, en los que participan, de forma variable, el sistema del complemento, las crioglobulinas, los anticuerpos anti-Ro/SS-A, ANCA⁸, antifosfolípidos y otros autoanticuerpos anti-células neuronales, menos conocidos¹.

La afectación a nivel del SNC en el SSp puede seguir un curso agudo, progresivo o remitente. La posibilidad de tales episodios neurológicos recurrentes, y el frecuente hallazgo radiológico de lesiones de sustancia blanca, obliga a establecer en especial el diagnóstico diferencial con la forma remitente-recurrente de esclerosis múltiple¹. El significado patogénico de las frecuentes lesiones encontradas en la sustancia blanca, en RM cerebral de pacientes con SSp permanece sin aclarar. Estudios histopatológicos han demostrado que tales lesiones pueden corresponder a pérdida de mielina, gliosis o infartos¹. Estas lesiones, redondeadas u ovoideas, la mayoría superiores a 1 cm, se localizan con preferencia en la sustancia blanca subcortical y periventricular. Sin embargo, las estructuras profundas de sustancia gris y la corteza cerebral, raramente resultan afectadas. Cabe destacar que no se encuentran lesiones a nivel del cuerpo calloso, a diferencia de lo que ocurre en la esclerosis múltiple. En ocasiones, el diagnóstico diferencial entre ambas entidades es muy difícil¹.

En el diagnóstico diferencial de las lesiones del SNC en los pacientes con SSp hemos de tener también en cuenta la vasculitis del SNC primarias o secundarias⁹ y las lesiones ocupantes de espacio (LOE) cerebrales. Las vasculitis del SNC secundarias a una enfermedad autoinmu-

ne sistémica, generalmente se identifican cuando hay afectación vasculítica de órganos extracraniales y se confirma la presencia de vasculitis cerebral, bien por angiografía o por biopsia. La vasculitis secundaria del SNC puede ocurrir en el contexto de vasculitis sistémicas, colagenopatías u otras entidades. En dichos casos, el diagnóstico de vasculitis sistémica suele estar confirmado antes de que ocurra la afectación del SNC.

Se presenta el caso de una paciente de mediana edad con SSp que debutó con una LOE cerebelosa, que resultó finalmente ser una vasculitis. Se han comunicado pocos casos *in vivo* y con estudio histopatológico, de afectación vascular en el SNC en pacientes con SSp. En algunos, las lesiones obedecen a vasculitis y en otros a gliosis y pérdida neuronal, sin inflamación evidente.

En nuestra paciente, hasta que se realizó una segunda biopsia no se sospechó en ningún momento la etiología vasculítica. En ese momento, una nueva anamnesis dirigida orientó hacia el síndrome de Sjögren y el diagnóstico definitivo pudo establecerse al cumplir criterios tanto clínicos como histológicos de esta enfermedad.

La lesión cerebelosa quedó finalmente definida como una vasculitis de mediano y pequeño vaso, con considerable componente inflamatorio, sin necrosis, circunscrita al cerebelo, con autoanticuerpos negativos y sin otros signos ni síntomas que sugiriesen una actividad vasculítica sistémica. Podría considerarse, por tanto, que se trata de una vasculitis secundaria del SNC, sin datos de vasculitis sistémica, en el contexto del síndrome de Sjögren.

Como resumen, podemos resaltar que el caso presentado se trata del debut de un SSp con una presentación excepcional. Sin embargo es importante tener en cuenta que en el diagnóstico diferencial de las lesiones ocupantes de espacio del SNC deben incluirse las de origen vascular o autoinmune. Ante la sospecha de vasculitis del SNC, debe realizarse una anamnesis y exploración detalladas en busca de signos y síntomas que orienten a una vasculitis o a una enfermedad autoinmune sistémica.

Las pruebas de imagen y de laboratorio contribuyen al diagnóstico, pero en algunas ocasiones será preciso obtener una biopsia del SNC para la confirmación anatómopatológica definitiva.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Blanco Morgado Y, Allende Carrera R, Rodríguez Leyva I, Abud Mendoza C. Afectación del sistema Nervioso Central en el síndrome de Sjögren Primario. Capítulo 23 del libro: "Síndrome de Sjögren". Editores Manuel Ramos-Casals, Mario García-Carrasco, Juan Manuel Anaya, Joaquim Coll, Ricard Cervera, Josep Font y Miguel Ingelmo. Editorial MASSON 2003; páginas 253-277.
- 2.- 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(Pt 11): 2518.
- 3.- Delalande S, de Seze J, Fauchais AL, Hachulla E, Stojkovic T, Ferriby D, et al. Neurologic manifestations in primary Sjögren syndrome: a study of 82 patients. *Medicine (Baltimore)* 2004; 83:280.
- 4.- Massara A, Bonazza S, Castellino G, Caniatti L, Trotta F, Borrelli M, et al. Central nervous system involvement in Sjögren's syndrome: unusual, but not unremarkable clinical, serological characteristics and outcomes in a large cohort of Italian patients. *Rheumatology (Oxford)*. 2010;49:1540-9.
- 5.- Harboe E, Tjensvoll AB, Maroni S, Gøransson LG, Greve OJ, Beyer MK, et al. Neuropsychiatric syndromes in patients with systemic lupus erythematosus and primary Sjögren syndrome: a comparative population-based study. *Ann Rheum Dis*. 2009;68:1541-6.
- 6.- Malinow KL, Molina R, Gordon B, Selnes OA, Provost TT, Alexander EL. Neuropsychiatric dysfunction in primary Sjögren's syndrome. *Ann Intern Med*. 1985;103:344.
- 7.- Brito-Zerón P, Akasbi M, Bosch X, Bové A, Pérez-De-Lis M, et al. Classification and characterisation of peripheral neuropathies in 102 patients with primary Sjögren's syndrome. *Clin Exp Rheumatol*. 2013;31:103-10.
- 8.- Guellec D, Corneec-Le Gall E, Groh M, Hachulla E, Karras A, et al. CRI (Club Rhumatismes et Inflammation) and the French Vasculitis Study Group. ANCA-associated vasculitis in patients with primary Sjögren's syndrome: detailed analysis of 7 new cases and systematic literature review. *Autoimmun Rev*. 2015;14:742.
- 9.- Hajj-Ali RA, Calabrese LH. Diagnosis and classification of central nervous system vasculitis. *J Autoimmun*. 2014;48-49:149.
- 10.- Alexander EL. Neurologic disease in Sjögren's syndrome: a mononuclear inflammatory vasculopathy affecting central/peripheral nervous system and muscle. A clinical review and update of immunopathogenesis. *Rheum Dis Clin North Am*. 1993;19:869-908.
- 11.- Hasiloglu ZI, Albayram S, Tasmali K, Erer B, Selcuk H, Islak C. A case of primary Sjögren's syndrome presenting primarily with central nervous system vasculitic involvement. *Rheumatol Int*. 2012;32:805-7.