

Contribución Original

Laura Georgina Mendoza-Olivas.¹ Karina Santana-de Anda². Zaira Medina-López³. Bruno Estañol-Vidal.¹

¹Departamento de Neurología. Laboratorio de Neurofisiología. Instituto Nacional de Nutrición Salvador Zubirán.

²Hospital Ángeles del Pedregal.

³Centro Médico "Lic. Adolfo López Mateos" del Instituto de Salud del Estado de México.

Asociación entre anticuerpos séricos y manifestaciones neurológicas del síndrome de Sjögren primario

Association between antibodies and neurologic manifestations of Primary Sjögren Syndrome

Resumen

Introducción: El síndrome de Sjögren Primario (SSP) tiene manifestaciones extraglandulares diversas, la prevalencia de manifestaciones neurológicas es variable. Estudios previos sugieren que anti-SSA y anti-SSB están asociados a implicación del SNC, pero los resultados son controversiales.

Objetivo: Conocer si existe diferencia en los niveles de anti-SSA y anti-SSB entre pacientes con y sin manifestaciones neurológicas.

Métodos: Estudio de cohorte retrolectiva. Incluimos pacientes con diagnóstico de SSP. El tiempo cero fue la fecha de diagnóstico con seguimiento hasta la realización del estudio. Recabamos el nivel de anti-SSA y anti-SSB en el tiempo cero y documentamos el síndrome neurológico atribuible a SSP durante el seguimiento.

Resultados: Incluimos a 182 pacientes, 94.5% mujeres, de 60 ± 15.3 años. Encontramos 48 pacientes (26.3%) con alguna manifestación neurológica, la más común polineuropatía axonal sensitivo-motora distal y sólo tres pacientes con afectación del SNC. No encontramos diferencias en los niveles de anti-SSA y anti-SSB entre los pacientes con y sin afectación neurológica, pero sí en aquéllos que tenían otras manifestaciones extraglandulares no neurológicas ($p=0.03$).

Conclusión: No encontramos diferencia en el nivel de anti-SSA y anti-SSB entre los grupos de estudio, atribuible en parte a la baja prevalencia de manifestaciones neurológicas y la naturaleza retrospectiva de nuestro trabajo. Nuestras observaciones constituyen la base para estudiar el papel de anticuerpos en la génesis de las manifestaciones extraglandulares del SSP en nuestra población. Posiblemente la etnicidad juegue un papel importante.

Palabras clave

Sjögren, neuropatía, anticuerpos

Abstract

Introduction: The primary Sjögren syndrome (PSS) implies a number of extraglandular manifestations, the prevalence of neurological manifestations is variable. Previous studies suggest that anti-SSA and anti-SSB are associated with involvement of the CNS, but those results are controversial.

Objective: To test whether a difference exists in levels of anti-SSA and anti-SSB in PSS with or without extraglandular manifestations.

Methods: This is a retrospective cohort study. We examined the clinical value of anti-SSA and anti-SSB in 182 patients at the time of PSS diagnosis. We documented if they developed a neurological manifestation attributable to PSS. We then compared the level of antibodies between patients with and without neurological manifestations developed during clinical evolution.

Results: We included 182 patients, 94.5% women, aged 60 ± 15.3 years. We found 48 patients (26.3%) with a neurological complication,

the most common was axonal distal sensory-motor polyneuropathy and only three patients had CNS implication. There were no differences in the level of antibodies in patients with and without neurological manifestations. We found that anti-SSB levels were significantly higher in patients with other type of extraglandular manifestations ($p=0.03$).

Conclusions: We found no difference in antibodies levels between patients with or without neurological complications, attributable in part to the low prevalence of neurological manifestations and the retrospective nature of our work. Our observations form the basis for studying the role of antibodies in the genesis of the extraglandular manifestations of SSP in our population. Ethnicity may play an important role.

Keywords

Sjögren, neuropathy, antibodies

Correspondencia:

Zaira Medina-López

Centro Médico "Lic. Adolfo López Mateos" del Instituto de Salud del Estado de México. Av. Nicolás San Juan s/n Col. San Lorenzo Tepaltitlán. Toluca, Estado de México.

Introducción

El síndrome de Sjögren es una enfermedad autoinmune, crónica, multisistémica, lentamente progresiva caracterizada por infiltración de células mononucleares linfocíticas y lesión progresiva de las glándulas exócrinas. Suele presentarse con xeroftalmía y xerostomía (Síndrome sicca)¹. Afecta principalmente a mujeres de la cuarta o quinta década de la vida. Puede ser primario o secundario (a otra enfermedad del tejido conectivo). La afección extraglandular se ha reportado en 33 a 55% de los pacientes, incluyendo articulaciones, pulmón, riñón y glándulas endócrinas, entre otros.^{6,7,8}

El involucro del sistema nervioso en pacientes con síndrome de Sjögren Primario (SSP) es amplio, abarca síndromes propios del Sistema Nervioso Periférico (SNP) en cada una de sus modalidades (sensitiva, motora, autonómica o combinaciones) y del Sistema Nervioso Central (SNC)³. Las neuropatías relacionadas con mayor frecuencia al SSP son polineuropatía axonal sensitiva, polineuropatía sensitivo motora y neuropatía de fibras delgadas con prevalencia del 2-60% en estudios previos^{9,10,11}.

El espectro de manifestaciones del SNC incluye lesiones desmielinizantes, afectación focal o difusa cerebral, médula espinal e incluso epilepsia y deterioro cognitivo¹². La presentación dominante en la médula es la mielitis y puede acompañarse de neuritis óptica en 10--20% de los casos^{13,14}. Otros autores han estudiado la relación de anticuerpos con manifestaciones extraglandulares sugiriendo que los pacientes con Factor Reumatoide positivo tienen mayor frecuencia de manifestaciones extraglandulares (fenómeno de Raynaud, artritis, vasculitis y afectación del SNC)¹⁵ al igual que la positividad de anticuerpos anti-SSA y anti-SSB se ha relacionado con mayor afección del SNC.¹⁶

Nuestro objetivo fue conocer si existe diferencia en los niveles de anticuerpos entre los pacientes con manifestaciones neurológicas y aquéllos que no las presentan. Esta asociación puede

ser relevante para establecer una pauta de seguimiento y exhaustividad diagnóstica ante los síntomas neurológicos asociados al espectro de manifestaciones extraglandulares del SSP.

Métodos

Se trata de un estudio comparativo de cohorte retrolectiva. El protocolo no requirió firma de consentimiento informado. Se incluyeron pacientes con diagnóstico de SSP de acuerdo a los Criterios del Colegio Americano de Reumatología con expediente activo de la Consulta Externa de Reumatología del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán". Excluimos aquéllos pacientes que no tuvieran completa la información. Definimos como tiempo cero la fecha de diagnóstico del SSP y a partir de ahí se hizo el seguimiento hasta la fecha de realización del estudio. Describimos el momento en el cual se presentó el síndrome neurológico en los siguientes periodos: menos de un año, de uno a 5 años, de 6 a 10 años y más de diez años. Se tomaron en cuenta las mediciones de anticuerpos en sangre (SSA, SSB y Factor Reumatoide) al momento del diagnóstico de SSP que se realizaron en el Instituto con la finalidad de que fueran hechas con la misma técnica (Inmunofluorescencia indirecta). Definimos como manifestación neurológica toda aquella afección neurológica, ya sea a nivel de sistema nervioso central o periférico atribuible a SSP documentada en el expediente. Es decir, que razonablemente se hayan descartado otras causas del síndrome neurológico. De igual forma, recabamos información sobre otras manifestaciones extraglandulares no neurológicas incluyendo nefropatía, vasculitis cutánea, enfermedad pulmonar intersticial y artritis. Incluimos información sobre los estudios complementarios realizados durante el protocolo diagnóstico de las manifestaciones extraglandulares, incluyendo Velocidades de Conducción Nerviosa (VCN), Electromiografía (EMG), Imagen por Resonancia Magnética (IRM),

Biopsia de nervio y/o estudios de laboratorio, según el caso. Documentamos también el tratamiento indicado para la manifestación neurológica y su desenlace en el momento de realización del estudio. Obien, en la última cita de seguimiento documentada en el expediente, para lo cual empleamos la escala de Rankin modificada.

Análisis estadístico

Se realizó la descripción de las características generales de la población. Posteriormente dividimos a la población en dos grupos: **1)** Pacientes con manifestaciones neurológicas y **2)** Pacientes sin manifestaciones neurológicas. Se utilizó estadística paramétrica o no paramétrica de acuerdo a la distribución de los datos para la descripción y comparación de las variables de interés. Se estableció nivel de significancia estadística con un valor de $p < 0.05$ y en un análisis de segunda intención, comparamos los niveles de anticuerpos entre los pacientes que tuvieron manifestaciones extraglandulares no neurológicas y aquéllos que no.

Resultados

Resultados: Revisamos los expedientes de 259 pacientes, de los cuales únicamente incluimos 182. El 94.5% ($n=172$) son mujeres. La edad promedio fue 60 ± 15.35 años, mínima 21 y máxima 94 años. El 26.3% ($n=48$) tenía documentado algún síndrome neurológico atribuible al SSP, como se muestra en la **tabla 1**, la mayoría de ellos (24.7%) a nivel de SNP ($n=45$). Es importante resaltar que no se obtuvo confirmación diagnóstica con biopsia de piel en los pacientes con sospecha de neuropatía de fibras delgadas y tampoco encontramos pacientes con afección autonómica pura.

Sólo tres pacientes (1.64%) tuvieron manifestaciones en SNC (**tabla 1**). Ninguno de éstos tuvo Bandas oligoclonales (BOC) positivas en

Síndrome clínico	Frecuencia (%)
Sistema Nervioso Periférico	
Polineuropatía axonal sensitivo-motora	16 (8.79)
Neuropatía por atrapamiento	15 (8.24)
Neuropatía dolorosa de fibras delgadas	7 (4)
Parálisis flácida	2 (1)
Neuropatía craneal	2 (1)
Mononeuritis múltiple	2 (1)
Sistema Nervioso Central	
Mielitis longitudinal	2 (1)
Mielitis longitudinal con desmielinización supratentorial	1 (0.5)
Lesión desmielinizante cerebral	1 (0.5)
Total	48 (26)

Tabla 1. Frecuencia de Manifestaciones Neurológicas del SSP

Líquido Cefalorraquídeo (LCR) y no encontramos anticuerpos anti- α NMO documentados. Una paciente tuvo diagnóstico inicial de enfermedad desmielinizante tipo Esclerosis Múltiple por los hallazgos en IRM, pero se corroboró diagnóstico de SSP por biopsia de glándula salival.

El tiempo de evolución del Síndrome de Sjögren al momento de la afección neurológica fue el siguiente: menos de un año en 8.2% ($n=15$), 1-5 años en 5.49% ($n=10$) entre 6 y 10 años en 3.84% ($n=7$) y después de 10 años en 8.79% ($n=16$).

El tratamiento de las manifestaciones neurológicas fue expectante en 36 pacientes, sólo siete pacientes recibieron tratamiento inmunosupresor y cinco recibieron tratamiento sintomático. A pesar de ello, la discapacidad solamente se presentó en tres pacientes: uno con mielitis longitudinal (*mRankin* 4) y dos con neuropatía sensitivo motora (*mRankin* 3). Se realizó una comparación de los niveles de anti-SSA, anti-SSB y edad entre los pacientes con y sin manifestaciones neurológicas y no encontramos diferencias estadísticamente significativas (**Tabla 2**).

Las otras manifestaciones extraglandulares fueron más frecuentes en el subgrupo de pacientes sin

afección neurológica, ya que estuvieron presentes en el 22% (n=40) y en el grupo de pacientes con afección neurológica únicamente en 11% (n=20), pero esta diferencia no fue estadísticamente significativa (p=0.11). Los órganos afectados con mayor frecuencia fueron: pulmón (*enfermedad pulmonar intersticial en 17 pacientes*), riñón (*Acidosis tubular renal tipo 1 en 11 pacientes*) y piel (*vasculitis cutánea en 6 pacientes*). Es importante mencionar que en dos pacientes, la acidosis tubular renal distal generó hipopotasemia severa que condicionó parálisis flácida, constituyendo la manifestación

inicial del síndrome de Sjögren. Al comparar los niveles de anticuerpos entre el grupo de pacientes con y sin afección extraglandular no neurológica, encontramos una diferencia estadísticamente significativa (p=0.03) (*Tabla 3*).

La enfermedad autoinmune asociada que se encontró con mayor frecuencia fue hipotiroidismo primario en 12% (n=22), seguido de hepatitis autoinmune en 3.84% (n=7) y cirrosis biliar primaria en 2.74% (n=5)

Variable	Total (n=182)	Sin manifestaciones neurológicas (n=132)	Con manifestaciones neurológicas (n=50)	p
Edad, años (Media + DE)	58.7 + 15.5	59.9 + 15.4	55.4 + 15.6	0.08*
Sexo (F/M)	172/10	125/7	47/3	NA
anti-SSA, †	108 (24.5-1729.4)	94 (29.7-2225)	126.2 (14.7-489)	0.75 ‡
anti-SSB †	20.8 (5.4-82.4)	18.4 (5.7-73)	73.3 (29.4-175)	0.43 ‡

* prueba t

† Mediana (Intervalo Intercuartilar)

‡ Prueba U de Mann-Whitney

Tabla 2. Comparación de pacientes con y sin manifestaciones neurológicas.

Anticuerpo	Con manifestaciones extraglandulares (n=60)	Sin manifestaciones extraglandulares (n=120)	P
anti-SSA	42.2 (7.6-2124)	19.95 (5.3-82.2)	0.03*
anti-SSB	99.45 (14.8-1390)	109.8 (35.7-2420)	0.49*

* Prueba U de Mann-Whitney

Tabla 3. Comparación de anticuerpos en pacientes con y sin manifestaciones extraglandulares no neurológicas

Discusión

A pesar de que estudios previos han descrito la asociación entre la positividad de anticuerpos e incremento en el riesgo de neuropatía,¹⁰ nosotros no encontramos diferencia en el nivel de anti-SSA y anti-SSB al momento del diagnóstico del SSP entre los grupos de estudio. Sugerimos dos posibles explicaciones para este hallazgo que contrasta con el trabajo de otros autores: **1)** La prevalencia de manifestaciones neurológicas fue menor a lo reportado y **2)** Las limitantes propias de la naturaleza retrospectiva de nuestro trabajo. Aunque la neuropatía de fibras delgadas es una de las formas descritas con más frecuencia en SSP,¹² en nuestra población fue poco frecuente, quizá por la escasa disponibilidad de la biopsia cutánea en nuestro medio. En cambio, la polineuropatía axonal sensitivo-motora y la neuropatía por atrapamiento fueron las más comunes, aunque ésta última deberá tomarse con reserva, debido a la asociación concomitante de SSP con enfermedad tiroidea autoinmune en esta población.

En cuanto a la afección del Sistema Nervioso Central, la presencia de mielopatía longitudinal y lesiones desmielinizantes nos plantean la posibilidad de que ésta forma del SSP forme parte del espectro de trastornos de Neuromielitis óptica (NMOSD por sus siglas en inglés Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder)^{15,16}. Desafortunadamente, los anticuerpos anti- α -NMO no estuvieron disponibles y ello constituye una limitante en el estudio diagnóstico de nuestros pacientes.

Tradicionalmente, se ha considerado que la vasculitis es la causa de la neuropatía asociada al SSP, pero estudios recientes^{10,13,14} sugieren que podría existir un espectro continuo de procesos patológicos entre las diferentes formas de neuropatía, incluyendo ganglionitis acompañada de vasculitis e infiltración por linfocitos T en el tronco de los nervios espinales, pero esos hallazgos no explican el daño al SNC. De esta manera, es posible que existan al menos dos tipos de involucro neurológico en el SSP, uno de ellos relacionado

a los anticuerpos anti-SSA y anti-SSB y el otro relacionado a los anticuerpos anti-acuaporina 4. Probablemente la etnicidad juegue un rol importante en el desarrollo de uno u otro, ya que en nuestro estudio observamos que los pacientes con afectación del SNP no tuvieron síndromes neurológicos del SNC y viceversa.

De igual manera, las manifestaciones extraglandulares no neurológicas fueron más frecuentes en quienes no tenían afectado el sistema nervioso y en este caso, los niveles de anticuerpos sí fueron diferentes entre los pacientes con otras manifestaciones extraglandulares y aquéllos que no las tuvieron.

En relación a la cronología de las manifestaciones neurológicas, es conveniente realizar las siguientes observaciones: lo más común fue la presentación de algún síndrome neurológico del SNP después de 10 años de diagnóstico y de forma poco frecuente, la manifestación neurológica constituyó el síntoma inicial, aunque en quienes fue así, el síndrome neurológico fue más grave e incluso con afectación del SNC. Existen algunos factores que no fueron evaluados en nuestro estudio, como el inicio de tratamiento inmunosupresor de forma temprana y eso constituye una limitante, ya que podría haber modificado el desarrollo de las manifestaciones extraglandulares. Desconocemos si existe afección subclínica en etapas más tempranas de la enfermedad pero es posible que nuestras observaciones constituyan la base para estudiar prospectivamente el rol de los anticuerpos en la génesis de las manifestaciones extraglandulares del SSP, sobre todo el involucro del sistema nervioso, cuyas manifestaciones clínicas son tan heterogéneas.

Conclusión

En nuestra población, no encontramos relación entre los anticuerpos séricos y las manifestaciones neurológicas del SSP. Sin embargo, sí hubo diferencia en los anticuerpos entre pacientes con otras manifestaciones extraglandulares. Los mecanismos involucrados en la fisiopatología de la afección al sistema nervioso en el SSP aún son poco claros y posiblemente también tengan relación con la etnicidad.

Declaración de conflictos de interés

Los autores declaran que en este estudio no existen conflictos de interés relevantes.

Fuentes de financiamiento

No existió una fuente de financiamiento particular para este informe científico

Referencias

1. Tzioufas AG, Voulgarelis M. Update on Sjögren's syndrome autoimmune epithelitis: from classification to increased neoplasias. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2007;21:989-1010.
2. Josiah Chai, Eric L. Logigian. Neurological manifestations of primary Sjögren's syndrome. *Current Opinion in Neurology* 2010;23:509-513.
3. Andonopoulos AP, Lagos G, Drosos AA, Moutsopoulos HM. Neurologic involvement in primary Sjögren's syndrome: a preliminary report. *JAutoimmun* 1989;2:485-5.
4. Ramos-Casals M, Solans R, Rosas J, Camps MT, Gil A, Del Pino Montes J, GEMESS StudyGroup, et al. Primary Sjögren syndrome in Spain: clinical and immunologic expression in 1010 patients. *Medicine (Baltimore)* 2008;87:210-19.
5. C Vitali 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;61:554-558.
6. Ren H, Wang WM, Chen XN, Zhang W et al. Renal involvement and follow up of 130 patients with primary Sjögren's syndrome. *J Rheumatol* 2008 Feb;35 (2):278-84.
7. Jara LJ, Navarro C, Brito ZerónMdel P, et al. Thyroid disease in Sjögren's syndrome. *Clinical Rheumatology* 2007;26(10):1601-6.
8. Bernacchi E, Amato L, Paroid A, et al. Sjögren's syndrome: a retrospective review of the cutaneous features of 93 patients by the Italian Group of Immunodermatology. *Clinical and Exp Rheumatol* 2004;22(1):55.
9. P.P. Pavlakis, H. Alexopoulos, M.L. Kosmidis, I. Mamali, H.M. Moutsopoulos, A.G. Tzioufas, M.C. Dalakas. Peripheral neuropathies in Sjögren's syndrome: A critical update on clinical features and pathogenetic mechanisms.
10. Sophie Delalande, et al. Neurologic Manifestations in Primary Sjögren's syndrome: A study of 82 patients. *Medicine* 2004;83:280-291.
11. P.P Pavlakis et al. Peripheral neuropathies in Sjögren's syndrome: a new reappraisal. *J NeurolNeurosurg Psychiatry* 2011;82:798-802.
12. Tezcan ME, Kocer EB, Haznedaroglu S, Sonmez C, Mercan R, Yucel AA, Irkec C et al. Primary Sjögren's Syndrome is associated with significant cognitive dysfunction. *International Journal of Rheumatic Diseases*
13. Laure M, Toulgoat F, Desal H, Magot A, Hamidou M. Atypical Neurologic complications in Patients with Primary Sjögren Syndrome. *Semin Arthritis Rheum* Vol. 40 Issue 4 p338-342.
14. Lin Q, Wang Q, Yunyun F, Zhang W, Xu Y, Zhang Y et al. The Clinical Characteristics of primary Sjögren's Syndrome with Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder in China. *Medicine* 94(28):e1145.
15. Andonopoulos AP, Lagos G, Drosos AA, Moutsopoulos HM. The spectrum of neurological involvement in Sjögren's syndrome. *Br J Rheumatol* 1990;29:21-3.
16. Wingerchuk D. Diagnosis and Treatment of Neuromyelitis Optica. *The Neurologist* 2007;13:2-11.