

GMD

Facultad Cs. Médicas
Biblioteca



TFEM 2539

Servicio Nefrología, Hemodiálisis y Trasplante Renal – HPC



FCM Facultad de Ciencias
Médicas · UNR


CENTENARIO

TESIS CARRERA DE POSGRADO
ESPECIALIZACION EN NEFROLOGIA

Facultad de Ciencias Médicas. U.N.R

- Año 2021 -

SINDROME DE SJOGREN: ANÁLISIS DE CASOS CON COMPROMISO
RENAL Y EVOLUCIÓN DE LA ENFERMEDAD. REVISIÓN Y
ACTUALIZACIÓN
BIBLIOGRÁFICA.

Autor: Jimena Andrea Marín.

Estudiante de la Carrera Universitaria de Especialización en Nefrología.
Universidad Nacional de Rosario.

Tutor: Prof. Dra. Adriana Liliana Monje.

Especialista en Nefrología.
Directora de la Carrera Universitaria de Especialización en Nefrología.
Universidad Nacional de Rosario.

ÍNDICE

OBJETIVOS	6
MATERIAL Y MÉTODOS	7
Diseño de Estudio: Serie de casos	7
REVISION BIBLIOGRÁFICA	9
INTRODUCCIÓN	9
RESEÑA HISTÓRICA	11
ETIOPATOGENIA	12
CONTRIBUCIÓN GENÉTICA EN pSS	14
POLIMORFISMOS GENÉTICOS ASOCIADOS CON pSS	15
VIRUS Y SEÑALIZACIÓN TLR EN LA PRODUCCIÓN DE IFN	16
DISFUNCIÓN DE LA VÍA NFκB EN LA PATOGENESIS DE pSS	16
PAPEL DE LAS CÉLULAS T Y LAS CÉLULAS NK EN pSS	16
NUEVO CONOCIMIENTO SOBRE LA PARTICIPACIÓN DE LAS CÉLULAS T	16
EL ROL IL-12 EN EL SÍNDROME DE SJOGREN PRIMARIO	17
CÉLULAS B EN LA PATOGENESIS DE pSS	17
CITOCINAS Y ACTIVACIÓN DE CÉLULAS B	17
ESTRUCTURAS TIPO CENTRO GERMINAL (GC) EN EL SÍNDROME DE SJOGREN PRIMARIO	18
OTRAS CITOCINAS ACTIVADORAS DE CÉLULAS B	18
MECANISMO DE PRODUCCIÓN DE AUTOANTICUERPOS EN pSS	19
LA PROPAGACIÓN DEL EPÍTOPO Y LA AUTOINMUNIDAD CRÓNICA	19
ANORMALIDADES NEUROENDÓCRINAS EN pSS	20
EL PAPEL DE LAS CÉLULAS EPITELIALES EN pSS	20
DIAGNOSTICO	21
CLASIFICACIÓN SISTEMA ACR/EULAR 2016:	25
Diagnóstico: score ≥ 4 entre los 5 criterios resumidos	25
AUTOANTICUERPOS: DETECCIÓN TEMPRANA Y "ADECUADA"	28
SME DE SJOGREN SECUNDARIO	30
REVISIÓN DE ENFERMEDADES AUTOINMUNES SISTÉMICAS FRECUENTEMENTE ASOCIADAS:	30
CARACTERIZANDO AL SÍNDROME DE SJOGREN COMO ENFERMEDAD SISTÉMICA	34
MANIFESTACIONES VASCULÍTICAS Y ELEVADA INCIDENCIA DE LINFOMAS, COMO PRINCIPALES CAUSAS DE MORTALIDAD EN EL SÍNDROME DE SJOGREN:	36
VASCULITIS CRIOGLOBULINÉMICA	38
CLASIFICACIÓN DE CRIOGLOBULINAS	39
Crioglobulinas monoclonales (crioglobulina tipo 1)	39

Crioglobulinas mixtas (crioglobulina tipo 2).....	39
Crioglobulinas policlonales mixtas (crioglobulina tipo 3)	40
PATOGENIA DE LA LESIÓN TISULAR	41
MANIFESTACIONES CLÍNICAS	41
ESTUDIO MULTICÉNTRICO Y TRANSDICIPLINARIO FRANCÉS CRYOVAS	42
REVISIÓN DE ASPECTOS CLÍNICOS DEL LINFOMA	44
PREDICTORES DEL DESARROLLO DE LINFOMA	44
Predictores clínicos y biológicos generales.	44
Estructuras tipo GC	44
BAFF	44
A20	45
SINDROME DE SJOGREN Y ENFERMEDAD RENAL	46
Posibles mecanismos implicados en la fisiopatología de la enfermedad renal durante síndrome de Sjögren primario:	46
FORMAS DE PRESENTACIÓN DE LA ENFERMEDAD RENAL:.....	48
NEFRITIS TUBULOINTERSTICIAL	50
CLINICA.....	50
DIAGNÓSTICOS DIFERENCIALES	51
ENFERMEDAD ASOCIADA A IgG4 (ER-IgG4).....	53
SARCOIDOSIS	56
TINU.....	56
DISTURBIOS ELECTROLÍTICOS	57
RTA DISTAL	57
ACIDOSIS TUBULAR PROXIMAL	58
SINDROME DE GITELMAN ADQUIRIDO	58
SINDROME DE BARTTER ADQUIRIDO	58
GLOMERULONEFRITIS MEMBRANOPROLIFERATIVA	59
FISIOPATOLOGÍA:.....	60
HISTOLOGIA RENAL	60
DIAGNÓSTICOS DIFERENCIALES:.....	62
ESTUDIO CRYOVAS.....	62
NEFROPATÍA MEMBRANOSA	65
LINFOMA RENAL.....	66
PRONÓSTICO.....	66
TRATAMIENTO.....	70
TERAPIA ADAPTADA A ESCENARIOS CLÍNICOS	70

MANEJO DE LA AFECTACIÓN SISTÉMICA	70
TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD RENAL EN PACIENTES CON pSS:	75
Tratamiento TIN	75
Tratamiento MPGN	76
SERIE DE CASOS	84
INTRODUCCIÓN:	84
CASO CLINICO N° 1 (EH)	84
ANTECEDENTES PERSONALES:	85
DIAGNOSTICOS DIFERENCIALES:	88
Estudios complementarios al momento de la internación (agosto/2017)	88
DIAGNÓSTICO ANATOMOPATOLOGICO:	96
GLOMERULONEFRITIS MEMBRANOPROLIFERATIVA DIFUSA.	96
DISCUSIÓN	96
TRATAMIENTO:	98
COMPLICACIONES:	99
EXTERNACION Y SEGUIMIENTO AMBULATORIO	100
REINTERNACION (OCTUBRE 2018)	101
COMENTARIOS FINALES 1°CASO CLINICO:	102
CASO CLÍNICO N°2 (JS)	103
DIAGNÓSTICOS DIFERENCIALES:	105
ESTUDIOS COMPLEMENTARIOS:	105
DIAGNÓSTICO ANATOMOPATOLOGICO:	110
GLOMERULOPATIA MESANGIOPÁTICA ASOCIADA A MODERADO COMPROMISO TUBULO – INTERSTICIAL Y ATROFIA TUBULAR ESTIMATIVA DEL 30%.	110
DISCUSIÓN:	111
SEGUIMIENTO AMBULATORIO	112
TRASPLANTE RENAL ANTICIPADO	113
SEGUIMIENTO POSTRASPLANTE RENAL:	113
COMENTARIOS FINALES 2°CASO CLINICO:	113
CONCLUSIÓN	114
BIBLIOGRAFÍA	115

INTRODUCCIÓN

El síndrome de Sjogren (SS) es una enfermedad crónica autoinmune de distribución universal, que afecta preferentemente a mujeres de entre la cuarta y sexta décadas de la vida. Debe su nombre a Henrik Sjogren, oftalmólogo suizo, quien, a partir de la descripción de 19 mujeres con queratoconjuntivitis seca y sequedad bucal, logra englobar en 1933 estos hallazgos dentro de una enfermedad sistémica, sentando la base de este padecimiento descrito desde finales del siglo XIX. [1,2]

Según su asociación o no con otras enfermedades autoinmunes documentadas, puede ser primario o secundario; no obstante, ello, la destrucción de las glándulas exocrinas por un infiltrado inflamatorio (linfocitos T, con fenotipo CD4 y linfocitos B), conduce a un síndrome seco. Aproximadamente entre un 30-40% de los pacientes puede presentar compromiso extraglandular, aunque estudios recientes muestran que hasta el 92% puede presentar actividad sistémica medida por el índice validado de actividad propuesto por el grupo de trabajo de la Liga Europea contra el Reumatismo sobre síndrome de Sjogren EULAR – SS/ESSDAI. [3]

El SS primario es la forma de presentación en el 50% de los pacientes, con una prevalencia aproximada de 0,5-3% en la población general, siendo la segunda enfermedad inflamatoria más frecuente después de la artritis reumatoide. Su incidencia anual se estima en 4 casos por cada 100.000, aumentado hasta 20 casos por 100.000 en la población mayor de 65 años. [2]

El SS secundario es más frecuentemente asociado a artritis reumatoide, entidad a la que se sobrepone entre el 20 y el 50% de los casos; también puede encontrarse asociado a lupus eritematoso sistémico, esclerosis sistémica progresiva, cirrosis biliar primaria y dermatomiositis. [2]

La historia natural del síndrome de Sjögren primario (SSp) es poco conocida; no se trata de una enfermedad benigna, aunque se caracteriza por una evolución estable, en la que predominan las principales manifestaciones relacionadas con la sequedad (xeroftalmia y xerostomía) y los síntomas generales. [1] Entre las manifestaciones extraglandulares se incluyen artritis, artralgias, púrpura, polineuropatía, fenómeno de Raynaud, intersticiopatía pulmonar, acidosis túbulo renal, glomerulonefritis (GN), anemia, leucopenia e

hipergamaglobulinemia. [3] El desarrollo de manifestaciones vasculíticas y la elevada incidencia de linfomas están asociados con mayor mortalidad. [4]

La prevalencia de afectación renal en SSp ha sido reportado de forma variable, de 5 – 14% [5] [6] [7] [8] y hasta > 30% [9]. La nefritis tubulointersticial (TIN) representa el compromiso renal más frecuente que puede desarrollarse en el pSS; en tanto la activación de células B policlonales puede inducir crioglobulinemia y conducir a vasculitis sistémica, manifestándose con un patrón anatómopatológico de glomerulonefritis membranoproliferativa (MPGN): la segunda manifestación renal más común asociada al mismo. [10]

En la actualidad, no existe cura para el SS primario, y ninguna terapia previene la progresión de la enfermedad. El enfoque terapéutico clásico se basa en el tratamiento sintomático de las manifestaciones glandulares; y la terapia sistémica adaptada al órgano involucrado y gravedad del compromiso orgánico. [11]

A partir del mayor conocimiento de esta enfermedad, es posible evaluar a los pacientes de acuerdo con la presencia de factores de riesgo. En este sentido, el patrón de expresión inmunológica en el momento del diagnóstico tiene un papel pronóstico importante. [12]

La detección de enfermedad renal en dicho contexto debe ser sistemática. A menos que se realice una pesquisa apropiada, muchas veces es subdiagnosticada. Se requieren pruebas apropiadas para detectar el compromiso tubulointersticial pauci-sintomático y evitar el desarrollo de ERC. La presencia de patrones de expresión inmunológica de riesgo alerta la necesidad de un seguimiento estricto, en busca de compromiso glomerular, con impacto pronóstico en la supervivencia. [12]

OBJETIVOS

- Analizar a través de una serie de casos al SS como enfermedad autoinmune sistémica, reconociendo las diferentes formas de compromiso renal, y su correlación con el fenotipo clínico e inmunológico, como factores predictores de evolución de la enfermedad.

- Identificar factores de riesgo pronósticos, así como métodos de pesquisa para un seguimiento apropiado.
- Enfatizar el estudio y seguimiento del compromiso renal, frecuentemente subestimado y subdiagnosticado.

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño de Estudio: Serie de casos

Se presentan una serie de casos de pacientes con Sme de Sjogren con compromiso renal, evaluados y en seguimiento por el servicio de Nefrología del Hospital Provincial del Centenario, de la ciudad de Rosario en el período comprendido entre abril 2016 – diciembre 2018. A los fines de llevar adelante este estudio descriptivo y observacional y respetando las buenas prácticas clínicas que son estándares éticos y científicos internacionalmente aceptados que establecen parámetros para el diseño, registro y reporte de los estudios que envuelven la participación de seres humanos, cuyo cumplimiento asegura los derechos, bienestar, seguridad y dignidad de las personas que participan en los mismos se hallan protegidos, y son respetados bajo el secreto medico profesional al cual me comprometo.

Los datos recolectados fueron obtenidos de las historias clínicas preservando en todo momento el anonimato de los pacientes (según lo dicta la ley de Habeas Data); estos incluyeron edad, sexo, antecedentes patológicos personales, presentación clínica del compromiso renal y evolución durante su seguimiento por el servicio de Nefrología; resultados de punción biopsia renal (PBR), así como del tratamiento inmunosupresor instaurado, y de las complicaciones asociadas al mismo. Además se recopilaron datos de laboratorios obtenidos tanto de controles ambulatorios, como de aquellos motivos que requirieron internación; a saber: 1) Hemograma completo, ionograma sérico, uremia, creatinina sérica (Cr), eGFR estimado por Cockcroft-Gault, frotis de sangre periférica (FSP); 2) Laboratorio inmunológico incluyendo factor antinuclear (FAN) por inmunofluorescencia indirecta (IFI), Anticuerpo (Ac) Anti-ssDNA (DNA de cadena simple) por IFI sustrato *Crithidia luciliae*, Anti-dsDNA (DNA de doble cadena), factor reumatoideo (FR) cuantitativo, Ac anti péptido ciclico citrulinado (aCCP), complemento (C3, C4) por método turbidimétrico, anti C1q, anti SSA (Ro) 52 Kd, anti SSA (Ro) 60 Kd, anti SSB (La), crioglobulinemia, Ac anti MBG por método de ELISA,

ANCA por IFI en neutrófilos humanos alcohol, anticuerpos anti – Smith (Anti-Sm), Anti-RNP (ribonucleoproteína), Anti-Scl70, Ac anti mitocondriales (a-MIT), Ac anti musculo liso (a-ML), Anti-histonas, Anti- P ribosomal, Anti-Jo1, prueba de Coombs; Beta 2 glicoproteina (ELISA), anticuerpos antifosfolípidos ACA IgM – ACA IgG por método de ELISA, proteinograma por electroforesis (PXE) por método automatizado, con determinación de subclases de IgG; 3) serologías Anti -VHC/Anti HBsAg/HIV por método de ELISA 4) análisis de orina con sedimento urinario, proteinuria mediante índice Pr/Cr, detección de hematíes dismórficos en orina con microscopia de contraste de fases realizado por el Área de Química Analítica dependiente del Departamento de Bioquímica Clínica de la Universidad Nacional de Rosario (UNR); proteinuria (gr/24hs) y ClCr en orina 24hs; electroforesis de proteínas en orina 5) Datos de estudios complementarios de imagen (Rx tórax, ecocardiograma M y bidimensional, cardio - resonancia; ecografía renal; Elastografía hepática 6) Histológicos (biopsia cutánea, renal, hepática) realizados por el servicio de anatomía patológica de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Nacional de Rosario (UNR) 7) Infectologicos: resultados de hemocultivos, urocultivo, coprocultivo, parasitológico seriado en materia fecal. Prueba de Mantoux.

Se llevará a cabo una revisión bibliográfica del tema a través de la literatura existente hasta la actualidad, reconociendo al SS y las diferentes formas de compromiso renal, en contexto de una enfermedad sistémica autoinmune, donde el fenotipo clínico – inmunológico en cada caso en particular, constituirá un importante predictor respecto de la evolución de la enfermedad.

REVISION BIBLIOGRÁFICA

INTRODUCCIÓN

El SS es una enfermedad crónica autoinmune de distribución universal, afectando con preferencia a las mujeres entre la cuarta y sexta décadas de la vida. Puede ser primario o secundario según la asociación o no con otras enfermedades autoinmunes documentadas.

[1] [2]

Tanto en la forma primaria como en la secundaria, la destrucción de las glándulas exocrinas por un infiltrado inflamatorio (linfocitos T, con fenotipo CD4 y linfocitos B), conduce a un síndrome seco. Aproximadamente entre un 30-40% de los pacientes puede presentar compromiso extraglandular, aunque estudios recientes muestran que hasta el 92% puede presentar actividad sistémica medida por el índice validado de actividad propuesto por el grupo de trabajo de la Liga Europea contra el Reumatismo sobre síndrome de Sjogren EULAR – SS/ESSDAI.[2]

El SS primario es la forma de presentación en el 50% de los pacientes, con una prevalencia aproximada de 0,5-3% en la población general, siendo la segunda enfermedad inflamatoria más frecuente después de la artritis reumatoide. Su incidencia anual se estima en 4 casos por cada 100.000, aumentando con la edad hasta 20 casos por 100.000 en la población mayor de 65 años.[2]

Desde los años 80 se han propuesto multitud de criterios de clasificación de este síndrome. Actualmente se aceptan los criterios europeoamericanos de 2002. Según estos criterios, para el diagnóstico de SS son necesarios 4 de los 6 criterios, siendo necesario que uno de ellos sea una biopsia de glándula salival positiva o bien Ac anti-Ro/La positivos. [1]

El compromiso sistémico juega un papel clave en el pronóstico del síndrome de Sjögren primario; siendo posible definir 2 grupos de riesgo según la presencia o ausencia de distintos factores. [8].

Así, el riñón puede ser objetivo potencial de 2 fenómenos inmunopatológicos distintos en el SS: sea por los linfocitos activados que infiltran el epitelio tubular, lo que resulta en una nefritis intersticial o un proceso mediado por complejo inmunitario que causa GN. [8]

NEFRITIS TUBULOINTERSTICIAL	GLOMERULONEFRITIS
<ul style="list-style-type: none"> • Afecta 2/3 pacientes pSS. • Curso insidioso, síntomas poco relevantes (anormalidad urinaria asintomática, trastornos tubulares). • Presentación temprana (2 -7 años tras diagnóstico inicial pSS). • Etiopatogenia: Infiltración de linfocitos en el intersticio. • Se asocia con baja actividad de la enfermedad. 	<ul style="list-style-type: none"> • Crioglobulinas +: 5 -30% pacientes con pSS. • Sme nefrítico • Presentación tardía (> 8 años) • Etiopatogenia: Depósito de inmunocomplejos en mesangio y subendotelio; Deposito de crioglobulinas. • Se asocia con alta actividad de la enfermedad.

El SS secundario es más frecuentemente asociado a artritis reumatoide, entidad a la que se sobrepone entre el 20 y el 50% de los casos; también puede encontrarse asociado a lupus eritematoso sistémico, esclerosis sistémica progresiva, cirrosis biliar primaria y dermatomiositis. [2]

En la actualidad, no existe cura para el SS primario, y ninguna terapia previene la progresión de la enfermedad. El enfoque terapéutico clásico se basa en el tratamiento sintomático de las manifestaciones glandulares; y la terapia sistémica adaptada al órgano involucrado y gravedad del compromiso orgánico. [11]

A partir del mayor conocimiento de esta enfermedad, es posible evaluar a los pacientes de acuerdo con la presencia de factores de riesgo. En este sentido, el patrón de expresión inmunológica en el momento del diagnóstico tiene un papel pronóstico importante. [12]

La detección de enfermedad renal en dicho contexto debe ser sistemática. A menos que se realice una pesquisa apropiada, muchas veces es subdiagnosticada. Se requieren pruebas

apropiadas para detectar el compromiso tubulointersticial pauci-sintomático y evitar el desarrollo de ERC. La presencia de patrones de expresión inmunológica de riesgo alerta de la necesidad de un seguimiento estricto, en busca de compromiso glomerular, con impacto pronóstico en la supervivencia.

RESEÑA HISTÓRICA

La historia del síndrome de Sjögren comienza en 1882 en un congreso llevado a cabo en Heidelberg (Alemania) donde el Dr T Leber presentó tres casos de pacientes con queratitis y sequedad de boca. Diez años después, el Dr J.von Mikulicz-Radecki, un médico cirujano presentó a la sociedad médica de Königsberg el caso de un paciente de 42 años con hinchazón bilateral de las glándulas lacrimales y salivales. Por este motivo se denominó inicialmente esta patología como enfermedad de Mikulicz. [13] Poco tiempo después, el Dr WB Hadden también presentó a la sociedad médica de Londres a una paciente de 65 años que desde hacía varios meses padecía de una sequedad bucal y lacrimal que se incrementaba gradualmente; haciendo introducción del término xerostomía. [14]

En 1933, Henrik Sjögren, un oftalmólogo sueco, publicó su tesis sobre un síndrome que afectaba a 19 pacientes postmenopáusicas caracterizado por sequedad lacrimal y bucal. 13 de este grupo de mujeres tenían artritis crónica que acompañaba a la sequedad de los ojos y la boca. En su monografía el Dr Sjögren concluye sobre las bases de una amplia investigación clínica y anatomopatológica que este síndrome es consecuencia de una patología sistémica generalizada. En 1943 la tesis del Dr Sjögren fue traducida al inglés por un oftalmólogo australiano. Esto resultó un punto de comienzo para amplificar el interés de esta patología en diversos campos de la medicina en los que es ahora reconocida como una enfermedad autoinmune e inflamatoria crónica. [14] Desde ese momento, los médicos de todo el mundo han encontrado pacientes con esta combinación de síntomas y la llaman Síndrome de Sjögren (SS). En las décadas del 50 y 60 se publicaron diferentes trabajos clínicos y en la década siguiente se documentaron diferencias clínicas y de laboratorio en pacientes que eran portadores o no de artritis reumatoidea. Estos dos grupos se diferencian por su perfil de autoanticuerpos y sus marcadores genéticos. En base a estas comprobaciones, Block et al y posteriormente otros colaboradores propusieron subdividir a

este síndrome en primario (cuando los síntomas están presentes sin signos de enfermedades conectivas que acompañen) y secundario cuando los ojos y la boca seca aparecen acompañado por una enfermedad del tejido conectivo (por ej.: artritis reumatoidea, esclerodermia, lupus eritematoso sistémico). En tanto, Daniela daba ya entrada al patrón anatomopatológico, considerando el resultado positivo de la biopsia por la presencia de un foco de > 50 células en 4 mm². [13] En 1986, en los criterios de San Diego, Fox planteó la combinación del perfil clínico con la presencia de alteraciones serológicas como los ANA, FR, Ro/La, y la biopsia de glándulas salivales. Casi al mismo tiempo, los criterios de Copenhague, con base en la misma combinación, no obligaban a tener una biopsia positiva ni a la positividad para anticuerpos. Para intentar salir de este laberinto, en 1993 Vitali et al establecieron los criterios europeos preliminares, que incluían el resultado positivo de Ro/La, FR o ANA. [13] Pero no fue hasta 2002 cuando se aceptaron los criterios de consenso actuales: los euroamericanos revisados. [15]

ETIOPATOGENIA

El Sme de Sjôgren es una exocrinopatía autoinmune, donde el epitelio glandular es descrito como desencadenante y objetivo de pSS.

Factores ambientales como un virus u otros activadores de la inmunidad innata, podrían promover la liberación de autoantígenos de ribonucleoproteína asociados a pSS, como Ro / SSA y La / SSB, y de quimiocinas que atraen tanto células dendríticas (DC) convencionales como DC plasmacitoides (pDC) dentro de las glándulas salivales (Figura 1). [16]

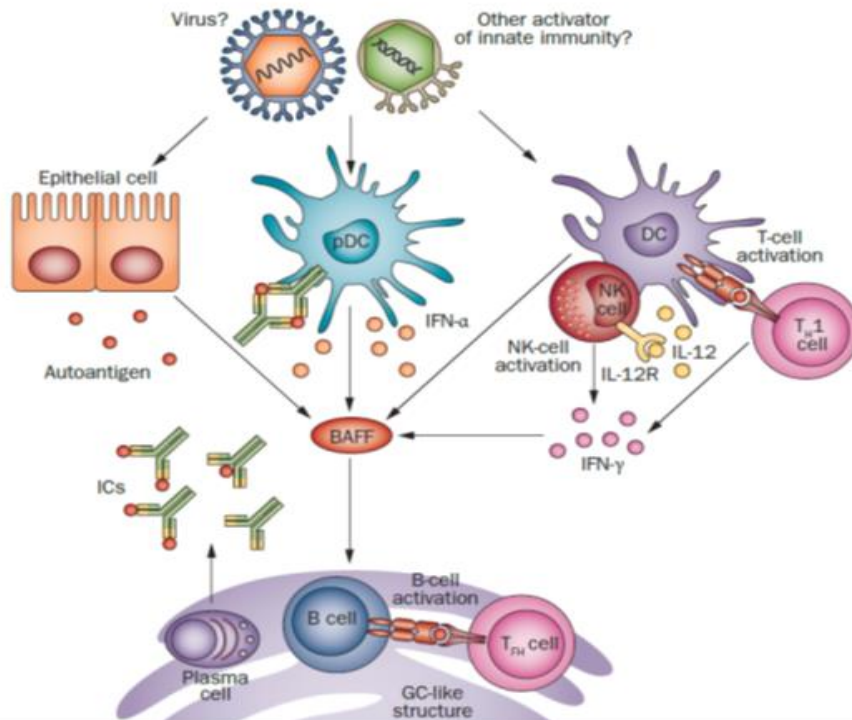


Figura 1: BAFF, factor de activación de células B; DC, célula dendrítica; GC, centro germinal; CI, complejos inmunes; IL-12R, receptor de IL-12; NK, asesino natural (célula); pDC, DC plasmacitoide; pSS, síndrome de Sjögren primario; TFH, folicular auxiliar T (célula); TH1, tipo 1 T-helper (célula). [16]

Tal estimulación de DC promueve la activación de las vías de IFN tipo I y tipo II. Además, la IL-12 secretada por DC convencionales conduce a la activación de células NK y células TH1 que aumentan la producción de IFN- γ y median el daño tisular. IFN- α e IFN- γ acentúan la secreción de BAFF, lo que conduce a la sobreproducción de BAFF, y la activación de las células B y las células T. En individuos susceptibles a pSS, se cree que la activación de las células B impulsa la producción de autoanticuerpos dentro de estructuras similares a GC. Así, las células epiteliales liberan autoantígenos que participan en la formación de circuitos integrados y en la perpetuación del círculo vicioso de la activación del sistema inmune. [16] Sin embargo, la heterogeneidad de la enfermedad no puede ser explicada por un solo mecanismo desencadenante.

CONTRIBUCIÓN GENÉTICA EN pSS

Los hallazgos del primer estudio de asociación del genoma completo (GWAS) en pSS destacan los tres pasos patogénicos principales implicados en esta enfermedad: activación del sistema inmune innato, especialmente a través del sistema IFN; Activación B cell, a través del reclutamiento dirigido por CXCR5 a los folículos linfoides y la activación del receptor B cell (BCR) que involucra a Blk; y activación de células T debido a la susceptibilidad a HLA y al eje IL12-IFN γ . [17]

El locus genético más significativamente asociado con pSS fue la región MHC / HLA, que alcanzó su punto máximo en HLA-DQB1, con los resultados que sugieren múltiples genes relacionados con la inmunidad dentro de esta región asociados con la enfermedad. [17]

Se evidencian las asociaciones con polimorfismos ubicados en seis loci independientes (Tabla 1), incluyendo IRF5, STAT4, BLK (que codifica la Blymphocyte kinase), IL12A (que codifica la subunidad α de IL12), TNIP1 (que codifica la proteína de interacción TNFAIP3 1) y CXCR5 (receptor de quimiocinas CXC o 5).

POLIMORFISMOS GENÉTICOS ASOCIADOS CON pSS⁺

Gene or genetic locus	Chromosomal location	Protein name	Protein function	References
Innate immunity				
<i>IRF5</i> *	7q32	Interferon regulatory factor 5	Transcription factor of the type I IFN pathway	9,11,14
<i>TNIP1</i> *	5q33.1	TNFAIP3-interacting protein 1	Inhibitor of TNF signalling via interference with A20 (also known as TNFAIP3)	14
<i>FCGR2B</i>	1q23	Low affinity IgG Fc region receptor IIb	Fc receptor	130
<i>TNF</i>	6p21.3	TNF	Proinflammatory cytokine	131
<i>LTA</i>	6p21.3	Lymphotoxin- α	Proinflammatory cytokine	131
<i>MBL2</i>	10q11.2	Mannose-binding protein C	Pattern recognition receptor	132
<i>NCR3</i>	6p21.3	Natural-cytotoxicity-triggering receptor 3	NK-cell-activating receptor	107,108
<i>NFKBIA</i>	14q13	NF κ B inhibitor α (also known as I κ B- α)	Inhibitor of NF κ B	133
Adaptive immunity				
MHC/HLA region*	6p21.3	Various proteins; ¹⁴ MHC class II alleles, in particular, are associated with pSS ⁸⁷	Antigen presentation. In particular, presentation of antigens by professional APCs has been implicated as a risk factor for pSS ⁸⁷	14,87
<i>TAP2</i>	6p21.3	Antigen peptide transporter 2	Antigen processing	134
<i>STAT4</i> *	2q32.2	Signal transducer and activator of transcription 4	Transcription factor of the type II IFN pathway	11,12,14
<i>IL12A</i> *	3q25.33	IL-12 subunit α	T _H 1-cell-activating and NK-cell-activating cytokine	14
<i>TNFRSF4</i>	1q25	OX40L receptor	Survival, proliferation and activation of T cells	135
<i>BLK</i> *	8p23-p22	B lymphocyte kinase	B-cell receptor signalling	14,135
<i>EBF1</i>	5q34	Early B-cell factor	Transcription factor involved in B-cell development	135
<i>PTPN22</i>	1p13.2	Tyrosine-protein phosphatase nonreceptor type 22	B-cell receptor and T-cell receptor signalling	136
<i>CXCR5</i> *	11q23.3	CXC chemokine receptor 5	Chemokine involved in B-cell follicle organization	14,137
<i>IL10</i>	1q31-q32	IL-10	Anti-inflammatory cytokine	138
*Association reached genome-wide significance ($P < 5 \times 10^{-8}$) in a genome-wide association study. ¹⁴ Abbreviations: APCs, antigen-presenting cells; IFN, interferon; NF κ B, nuclear factor κ B; NK, natural killer (cell); pSS, primary Sjögren's syndrome; T _H 1, type 1 T-helper (cell); TNFAIP3, TNF- α -induced protein 3.				

Tabla 1. Polimorfismos genéticos asociados con pSS [16]

No obstante, más allá de la genética, las anormalidades epigenéticas relacionadas con la metilación del ADN, la acetilación de histonas o la expresión de microARN probablemente desempeñan funciones clave en la patogénesis de las enfermedades autoinmunes, incluyendo pSS. [16]

VIRUS Y SEÑALIZACIÓN TLR EN LA PRODUCCIÓN DE IFN

Distintos hallazgos apoyan la expresión de IFN dependiente de TLR en relación con un agente viral implicado con la activación del sistema inmune y el desarrollo de autoinmunidad en pSS. Se ha demostrado que la infección por el virus de Epstein-Barr (EBV) promueve la liberación de complejos de ribonucleoproteína Ro / SSA y La / SSB (autoantígenos importantes en pSS) a través de la apoptosis de células epiteliales. [18] Además, EBV codificó complejos formados de ARN pequeños con La / SSB que condujo a la activación de la inmunidad innata y la expresión de IFN tipo I como resultado de la señalización a través del sensor de ARN endosómico TLR3. [18] Por otra parte, en el modelo de lupus de ratón NZB / W F1, el tratamiento con el agonista TLR3 condujo a la activación del sistema inmune innato y a la sialoadenitis acelerada (inflamación de las glándulas salivales), característico de pSS, respaldando lo antes mencionando. [19]

Sin embargo, no se pudo replicar ninguna asociación entre la infección viral y esta enfermedad. Quizás los estímulos microbianos que impulsan el desarrollo de PSS son diversos o el estímulo viral inicial no es detectable en el momento de la enfermedad clínica. [20]

DISFUNCIÓN DE LA VÍA NFκB EN LA PATOGENESIS DE pSS

En las células epiteliales de las glándulas salivales de pacientes con pSS, la hiperactivación de NFκB se ha asociado con una disminución de la expresión de reguladores de la activación de NFκB, A20. [21] En este sentido, el primer GWAS en pSS identificó una asociación entre esta enfermedad y un gen (TNIP1) que codifica la proteína de interacción TNFAIP3 1, una proteína que interactúa con A20 y participa en la regulación de la activación de NFκB. [17] Ello sugiere que la activación desregulada de la señalización de NFκB podría influir en su susceptibilidad al desarrollo de pSS.

PAPEL DE LAS CÉLULAS T Y LAS CÉLULAS NK EN pSS

NUEVO CONOCIMIENTO SOBRE LA PARTICIPACIÓN DE LAS CÉLULAS T

El GWAS 2013 confirmó asociaciones entre pSS y HLA-DRA, HLA-DQA1 y HLA-DQB1,

sugiriendo que la presentación de autoantígenos a las células T, es parte importante en la patogénesis de la enfermedad. [17] El aumento de ciertas citocinas proinflamatorias, y la identificación de un alelo de riesgo, STAT4, que media la producción de IFN tipo II, así como la diferenciación de células TH1, respaldan el papel de la polarización TH1 en pSS. [22]

EL ROL IL-12 EN EL SINDROME DE SJOGREN PRIMARIO

Se ha demostrado que la IL-12 derivada de DC es esencial para la inducción de la producción de IFN- γ por las células NK. [23] [24] Además, se sabe que IL-18 producida por DC sinergiza con IL-12 para inducir la secreción de IFN- γ por las células NK y mejorar la citotoxicidad de las células NK. [24] En conjunto, por lo tanto, estas observaciones sugieren que IL-12 podría promover la activación de la vía IFN tipo II en las células de los sistemas inmunes innato y adaptativo (células NK y células TH1, respectivamente). Estos datos enfatizan el papel central de IL-12 en la encrucijada entre la activación de los sistemas INF tipo I y tipo II.

CÉLULAS B EN LA PATOGÉNESIS DE pSS

CITOCINAS Y ACTIVACIÓN DE CÉLULAS B

BAFF: VINCULACIÓN DE LA INMUNIDAD INNATA Y ADAPTATIVA.

BAFF promueve la maduración, proliferación y supervivencia de células B. Se ha demostrado que los niveles séricos de BAFF aumentaron y se correlacionaron tarde con los niveles de anticuerpos antiRo / SSA, anticuerpos antiLa / SSB y factor reumatoide (RF) en pacientes con pSS [25]; y por otro, se han detectado niveles elevados de BAFF en las glándulas salivales en estos mismos pacientes. [26] En este sentido, se descubrió que BAFF estaba secretado no solo por tipos de células que producen BAFF, como monocitos, macrófagos y células dendríticas (DC), sino también por células T y células B, así como por células epiteliales salivales, que son el objetivo de la autoinmunidad en pSS. [26] [27] Ello respalda firmemente la hipótesis de que las células epiteliales no solo son objetivo de la respuesta inmune en pSS, sino también un contribuyente activo que podría promover la hiperactivación del sistema inmune.

Como BAFF se produce como resultado de la activación del sistema inmune innato y promueve la activación de B cell, esta citocina podría ser el vínculo entre la inmunidad innata y la autoinmunidad mediada por el sistema inmune adaptativo (Figura 1), y por lo tanto podría representar una importante diana terapéutica en pSS.

ESTRUCTURAS TIPO CENTRO GERMINAL (GC) EN EL SINDROME DE SJOGREN PRIMARIO

Estos tejidos linfoides ectópicos, denominados "estructuras similares a GC", se producen dentro del epitelio en pSS, con expresión epitelial de moléculas específicas de referencia, como el receptor 5 de quimiocinas CXC y su ligando ligando 13 de quimiocinas CXC, promoviendo su desarrollo y organización. De hecho, estas proteínas están implicadas principalmente en el reclutamiento de células B y células T foliculares auxiliares (TFH) en la zona de células B de los órganos linfoides secundarios. Una vez que se han formado los GC, las células TFH mantienen estas estructuras y regulan la diferenciación de células B en células plasmáticas y células B de memoria. Las estructuras similares a GC probablemente tienen un papel importante en la patogénesis de pSS a través de la promoción de la estimulación crónica de las células B. [28]

OTRAS CITOCINAS ACTIVADORAS DE CÉLULAS B

IL14 promueve la proliferación de células B, especialmente de células B dentro de los centros germinales (GC) en los tejidos linfoides. [29] Los ratones transgénicos con IL14 desarrollan características clínicas y biológicas de pSS, que se manifiestan en la misma secuencia observada para la enfermedad humana. [30] Si bien pSS se ha considerado durante mucho tiempo como una enfermedad mediada por células TH1, las citocinas de células no TH1 como IL6 e IL10 también aumentan en sangre periférica de estos pacientes, y con ello la activación de células B. [31]

MECANISMO DE PRODUCCIÓN DE AUTOANTICUERPOS EN pSS

La producción de autoanticuerpos es una característica clave de pSS. AntiRo/SSA y/o anticuerpos antiLa/SSB constituyen uno de los criterios de clasificación internacional revisados del Grupo de Consenso Europeo-americano. [15] Es conocida su asociación con el bloqueo cardíaco congénito, aunque no parecen jugar un papel directo en la patogénesis de pSS. Sin embargo, la producción local de anticuerpos antiRo / SSA podría dar como resultado la formación de complejos inmunes con el potencial de unir los receptores endosomales TLR y los receptores Fc y así promover la producción de IFN α . Además, la presencia de estos autoanticuerpos subraya la desregulación de la respuesta inmune humoral hacia la autorreactividad en pSS. [32]

LA PROPAGACIÓN DEL EPÍTOPO Y LA AUTOINMUNIDAD CRÓNICA

Los anticuerpos antiRo / SSA se detectan en el suero de alrededor de dos tercios de los pacientes con pSS, mientras que los anticuerpos antiLa / SSB están presentes en solo un tercio de los pacientes con esta enfermedad, que casi siempre también son positivos para los anticuerpos antiRo / SSA. [33] Estos hallazgos respaldan la hipótesis de que ese epítipo que se extiende desde la producción de anticuerpos antiRo / SSA solos a la producción de anticuerpos antiRo / SSA y antiLa / SSB ocurre durante la progresión de pSS. De hecho, este fenómeno se ha demostrado en estudios que muestran que la inmunización con Ro / SSA conduce a la producción de anticuerpos antiRo / SSA y antiLa / SSB. [34]

ANORMALIDADES NEUROENDÓCRINAS EN pSS

Se ha observado el desarrollo de una enfermedad similar a pSS en ratones con deficiencia de estrógenos. [35] La deficiencia de estrógenos induce la sobreexpresión de la proteína 4 del factor de transcripción de unión al retinoblastoma (RBBP4). Ello conduce a la estimulación del sistema inmune, y al ataque dirigido contra las células epiteliales de la glándula salival. [36] Estos hallazgos demuestran que las interacciones entre los sistemas neuroendocrino e inmunitario podrían participar en la patogénesis de pSS.

EL PAPEL DE LAS CÉLULAS EPITELIALES EN pSS

La evidencia creciente sostiene el papel más activo de las células epiteliales en la patogénesis de la enfermedad (Figura 1). Estas células expresan moléculas coestimuladoras, como CD86, que interactúan con CD28 en las células T. [37][38] Después de la estimulación con virus o IFN tipo I, las células epiteliales de las glándulas salivales pueden liberar citocinas como BAFF e IL21 (que promueven el desarrollo de células TFH) [39] [40]. A su vez, la apoptosis de las células epiteliales juega un papel importante en la expresión de autoantígenos, como Ro / SSA y La / SSB complejos de ribonucleoproteína. [41].

DIAGNOSTICO

Si bien el SS es bastante común, su superposición con otras enfermedades autoinmunes sistémicas (SAD), a menudo dificulta la diferenciación entre SS primario, SS asociado con SAD, y presentaciones similares a SS de algunos otras SAD. En este sentido, un hecho crucial ha sido la falta de consenso para aceptar los criterios de la enfermedad.

El conjunto de criterios subjetivos y objetivos emitidos por el American-European Consensus Group (AECG) en 2002 [15], ha sido el principal sistema de clasificación utilizado en estudios clínicos; a pesar de encontrárselos demasiado restrictos, y que otros grupos considerasen la inclusión de cuatro criterios, y que la inmunología del paciente presentase al menos FR o ANA positivos repetidamente, así sea con Ro/La negativos.

En las últimas décadas, se han desarrollado muchos sistemas de clasificación para definir y ayudar en la investigación y la práctica clínica. En 2012, Shiboski et al. [4] propusieron un nuevo conjunto de criterios de clasificación en nombre del Colegio Americano de Reumatología (American College of Rheumatology - ACR); los cuales diferían de los criterios de AECG en la exclusión de algunas características (síntomas de queratoconjuntivitis seca y sequedad bucal – SICCA - y pruebas diagnósticas de las glándulas salivales) y la modificación de otras (inclusión de una nueva puntuación de tinción ocular y de anticuerpos antinucleares /factor de Rheumatoide en los criterios inmunológicos). **(Tabla 2)**

AECG classification*	ACR classification†
Inclusion criteria	Inclusion criteria
I. Ocular symptoms: a positive response to at least one of the following questions: 1. Have you had daily, persistent, troublesome dry eyes for more than 3 months? 2. Do you have a recurrent sensation of sand or gravel in the eyes? 3. Do you use tear substitutes more than three times a day?	None
II. Oral symptoms: a positive response to at least one of the following questions: 1. Have you had a daily feeling of dry mouth for more than 3 months? 2. Have you had recurrently or persistently swollen salivary glands as an adult? 3. Do you frequently drink liquids to aid in swallowing dry food?	None
III. Ocular signs—that is, objective evidence of ocular involvement defined as a positive result for at least one of the following two tests: 1. Schirmer's I test, performed without anaesthesia (≤ 5 mm in 5 min) 2. Rose Bengal score or other ocular dye score (≥ 4 according to van Bijsterveld's scoring system)	Keratoconjunctivitis sicca with ocular staining score ≥ 3 (assuming that individual is not currently using daily eye drops for glaucoma and has not had corneal surgery or cosmetic eyelid surgery in the last 5 years)
IV. Histopathology: in minor salivary glands (obtained through normal appearing mucosa) focal lymphocytic sialoadenitis, evaluated by an expert histopathologist, with a focus score ≥ 1 , defined as number of lymphocytic foci (which are adjacent to normal-appearing mucous acini and contain more than 50 lymphocytes) per 4 mm^2 of glandular tissue	Labial salivary gland biopsy exhibiting focal lymphocytic sialadenitis with a focus score ≥ 1 focus/ 4 mm^2
V. Salivary gland involvement: objective evidence of salivary gland involvement defined by a positive result for at least one of the following diagnostic tests: 1. Unstimulated whole salivary flow (≤ 1.5 mL in 15 min) 2. Parotid sialography‡ showing the presence of diffuse sialectasias (punctate, cavitary or destructive pattern), without evidence of obstruction in major ducts 3. Salivary scintigraphy§ showing delayed uptake, reduced concentration and/or delayed excretion of tracer	None
VI. Autoantibodies: presence in the serum of the following autoantibodies: 1. Antibodies to Ro (SSA) or La (SSB) antigens, or both	Positive serum anti-SSA/Ro and/or anti-SSB/La or (positive rheumatoid factor and ANA titre $\geq 1:320$)
Classification rules	Classification rules
For primary SS: In patients without any potentially associated disease, primary SS may be defined as follows: A. The presence of any 4 of the 6 items is indicative of primary SS, as long as either item IV (histopathology) or VI (serology) is positive B. The presence of any 3 of the 4 objective criteria items (ie, items III, IV, V, VI) C. The classification tree procedure represents a valid alternative method for classification, although it should be more properly used in clinical-epidemiological survey	For SS: The classification of SS, which applies to individuals with signs/symptoms that may be suggestive of SS, will be met in patients who have at least 2 of the 3 objective features previously described
For Secondary SS: In patients with a potentially associated disease (for instance, another well-defined connective tissue disease), the presence of item 1 or item II plus any 2 from among items III, IV and V may be considered as indicative of secondary SS	Eliminated the distinction between primary and secondary forms of SS
Exclusion criteria	Exclusion criteria
1. Past head and neck radiation treatment 2. Hepatitis C infection 3. AIDS 4. Pre-existing lymphoma 5. Sarcoidosis 6. Graft versus host disease 7. Use of anticholinergic drugs (since a time shorter than 4-fold the half-life of the drug)	Prior diagnosis of any of the following conditions would exclude participation in SS studies or therapeutic trials because of overlapping clinical features or interference with criteria tests: 1. History of head and neck radiation treatment 2. Hepatitis C infection 3. AIDS 4. Sarcoidosis 5. Amyloidosis 6. Graft versus host disease 7. IgG4-related disease

*Revised AECG classification criteria.¹⁹

†ACR criteria.²¹

‡Sialography: this test was not performed in the current study.

§Scintigraphy: this test was not performed in the current study.

ANA, antinuclear antibodies.

Tabla 2. Comparación entre los criterios de clasificación del síndrome de Sjögren del grupo de Consenso Europeo - americano, y de los Criterios propuestos por el Colegio Americano de Reumatología. [42]

A través de estudios comparativos, Cornec y col. [43] encontraron un grado moderado de acuerdo entre los dos conjuntos, principalmente debido a las diferencias en los criterios oculares; mientras que Rasmussen et al. [42] descubrieron que el 20% de la cohorte de Oklahoma cumplía solo uno de los dos conjuntos de criterios, con 35 pacientes no clasificados como síndrome de Sjögren primario utilizando los criterios ACR, a pesar de tener una biopsia positiva o anticuerpos Ro / La. Los criterios ACR resultaron clasificar más fácilmente a los pacientes con Ro / La-negativo y aquellos con enfermedad temprana [43], mientras que los criterios AECG fueron más específicos [42] y clasificaron más fácilmente a los pacientes sistémicos.

Dichos hallazgos hacían necesario un acuerdo final sobre los criterios de clasificación para el síndrome de Sjögren primario; por lo tanto, los comités ACR y EULAR desarrollaron y validaron nuevos criterios de clasificación consensuados para pSS que combinaran características de los conjuntos de criterios ACR y AECG anteriores. Este conjunto de criterios ACR / EULAR excluye los diagnósticos diferenciales más comunes. También difiere sustancialmente de los criterios anteriores de AECG (**Tabla 3**) en que considera las manifestaciones sistémicas (definidas como un Índice EULAR de Actividad de la Enfermedad del Síndrome de Sjögren (ESSDAI) ≥ 1 . **Tabla 4**) y los síntomas de sicca, como criterios de entrada. Luego se aplica un sistema de puntuación ponderado, con 3 puntos cada uno para biopsia de glándula salival positiva (SGB) y anticuerpos anti-SSA positivos y 1 punto cada uno para flujo salival completo no estimulado (UWSF) $\leq 0,1$ ml / min, Resultado de la prueba de Schirmer ≤ 5 mm / 5 min y puntuación de tinción ocular (OSS) ≥ 5 o puntuación de van Bijsterveld (VB) ≥ 4 . Una puntuación ponderada ≥ 4 clasifica al paciente como que tiene pSS. [44]

	2002 AECG criteria	2016 ACR/EULAR criteria	Weight
Items	<ol style="list-style-type: none"> 1. Ocular dryness symptoms 2. Oral dryness symptoms 3. Ocular signs: Schirmer's test ≤ 5 mm/5 min or van Bijsterveld score ≥ 4 4. Focus score ≥ 1 foci/4 mm² on minor salivary gland biopsy 5. Salivary gland involvement: unstimulated whole salivary flow ≤ 0.1 mL/min 6. Positive anti-SSA or SSB antibodies 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Labial salivary gland with focal lymphocytic sialadenitis and focus score of ≥ 1 foci/4 mm² 2. Anti-SSA/Ro-positive 3. Ocular Staining Score ≥ 5 (or van Bijsterveld score ≥ 4) in at least one eye 4. Schirmer's test ≤ 5 mm/5 min in at least one eye 5. Unstimulated whole saliva flow rate ≤ 0.1 mL/min 	<p>3</p> <p>3</p> <p>1</p> <p>1</p> <p>1</p>
Rules for classification	<ul style="list-style-type: none"> – Absence of exclusion criteria^a – Presence of any 4 of the 6 items with at least item 4 or 6, or – presence of any 3 of the 4 objective items (3, 4, 5, and 6) 	<p>Applies to any individual</p> <ul style="list-style-type: none"> – who meets the inclusion criteria^b with at least one symptom of ocular or oral dryness or ESSDAI ≥ 1 – does not have any of the conditions listed as exclusion criteria^c – and has a score of ≥ 4 when the weights from the 5 criteria items are summed 	

AECG American-European Consensus Group, ACR American College of Rheumatology, SS Sjögren's syndrome, ESSDAI EULAR SS Disease Activity Index, anti-SSA anti-Sjögren's-syndrome-related antigen A

^aExclusion criteria in the AECG system: past head and neck radiation treatment, hepatitis C infection, acquired immunodeficiency syndrome (AIDS), pre-existing lymphoma, sarcoidosis, graft-versus-host disease, use of anticholinergic drugs (within a time shorter than fourfold the half-life of the drug)

^bThese criteria are applicable to any patient with at least one symptom of ocular or oral dryness or in whom there is a suspicion of Sjögren's syndrome (SS) based on the ESSDAI (at least one domain with a positive item).

^cExclusion criteria for ACR/EULAR criteria include a prior diagnosis of any of the following conditions, which would exclude diagnosis of SS and participation in SS studies or therapeutic trials because of overlapping clinical features or interference with criteria tests: history of head and neck radiation treatment, active hepatitis C infection (with confirmation by PCR), AIDS, sarcoidosis, amyloidosis, graft-versus-host disease, and IgG4-related disease

Tabla 3. Criterios AECG versus ACR/EULAR [44]

CLASIFICACIÓN SISTEMA ACR/EULAR 2016:

(b) Estos criterios son aplicables a cualquier paciente con al menos un síntoma de sequedad ocular u oral o en quien existe sospecha de síndrome de Sjögren (SS) basado en el ESSDAI (al menos un dominio con un elemento positivo). [44]

(c) Los criterios de exclusión para los criterios ACR / EULAR incluyen un diagnóstico previo de cualquiera de las siguientes condiciones, que excluiría el diagnóstico de SS y la participación en estudios de SS o ensayos terapéuticos debido a la superposición de características clínicas o interferencia con las pruebas de criterios: antecedentes de tratamiento con radiación en cabeza y cuello, infección activa por hepatitis C (con confirmación por PCR), SIDA, sarcoidosis, amiloidosis, enfermedad de injerto contra huésped y enfermedad relacionada con IgG4. [44]

Diagnóstico: score \geq 4 entre los 5 criterios resumidos.

The EULAR Sjögren's Syndrome Disease Activity Index (ESSDAI): domain and item definitions and weights.

Domain [weight]	Activity level	Description
Constitutional [3] <i>Exclusion of fever of infectious origin and voluntary weight loss</i>	No = 0	Absence of the following symptoms
	Low = 1	Mild or intermittent fever (37.5–38.5 °C)/night sweats and/or involuntary weight loss of 5–10% of body weight
	Moderate = 2	Severe fever (>38.5 °C)/night sweats and/or involuntary weight loss of >10% of body weight
Lymphadenopathy [4] <i>Exclusion of infection</i>	No = 0	Absence of the following features
	Low = 1	Lymphadenopathy ≥1 cm in any nodal region or ≥2 cm in inguinal region
	Moderate = 2	Lymphadenopathy ≥2 cm in any nodal region or ≥3 cm in inguinal region, and/or splenomegaly (clinically palpable or assessed by imaging)
Glandular [2] <i>Exclusion of stone or infection</i>	High = 3	Current malignant B-cell proliferative disorder*
	No = 0	Absence of glandular swelling
	Low = 1	Small glandular swelling with enlarged parotid (≤3 cm), or limited submandibular or lachrymal swelling
Articular [2] <i>Exclusion of osteoarthritis</i>	Moderate = 2	Major glandular swelling with enlarged parotid (>3 cm), or important submandibular or lachrymal swelling
	No = 0	Absence of currently active articular involvement
	Low = 1	Arthralgias in hands, wrists, ankles and feet accompanied by morning stiffness (>30 min)
Cutaneous [3] <i>Rate as "No activity" stable long-lasting features related to damage</i>	Moderate = 2	1–5 (of 28 total count) synovitis
	High = 3	≥6 (of 28 total count) synovitis
	No = 0	Absence of currently active cutaneous involvement
Pulmonary [5] <i>Rate as "No activity" stable long-lasting features related to damage, or respiratory involvement not related to the disease (tobacco use etc.)</i>	Low = 1	Erythema multiforma
	Moderate = 2	Limited cutaneous vasculitis, including urticarial vasculitis, or purpura limited to feet and ankle, or subacute cutaneous lupus
	High = 3	Diffuse cutaneous vasculitis, including urticarial vasculitis, or diffuse purpura, or ulcers related to vasculitis
Renal [5] <i>Rate as "No activity" stable long-lasting features related to damage, and renal involvement not related to the disease. If biopsy has been performed, please rate activity based on histological features first.</i>	No = 0	Absence of currently active pulmonary involvement
	Low = 1	Persistent cough or bronchial involvement with no radiographic abnormalities on radiography or radiological or HRCT evidence of interstitial lung disease with: No breathlessness and normal lung function test.
	Moderate = 2	Moderately active pulmonary involvement, such as interstitial lung disease shown by HRCT with shortness of breath on exercise (NHYA II) or abnormal lung function tests restricted to: 70% > DL _{CO} ≥ 40% or 80% > FVC ≥ 60%
Muscular [6] <i>Exclusion of weakness due to corticosteroids</i>	High = 3	Highly active pulmonary involvement, such as interstitial lung disease shown by HRCT with shortness of breath at rest (NHYA III, IV) or with abnormal lung function tests: DL _{CO} < 40% or FVC < 60%
	No = 0	Absence of currently active renal involvement with proteinuria <0.5 g/d, no hematuria, no leucocyturia, no acidosis, or long-lasting stable proteinuria due to damage
	Low = 1	Evidence of mild active renal involvement, limited to tubular acidosis without renal failure or glomerular involvement with proteinuria (between 0.5 and 1 g/d) and without hematuria or renal failure (GFR ≥60 ml/min)
PNS [5] <i>Rate as "No activity" stable long-lasting features related to damage or PNS involvement not related to the disease. Or cranial nerve involvement of peripheral origin (except trigeminal (V) neuralgia)</i>	Moderate = 2	Moderately active renal involvement, such as tubular acidosis with renal failure (GFR <60 ml/min) or glomerular involvement with proteinuria between 1 and 1.5 g/d and without hematuria or renal failure (GFR ≥60 ml/min) or histological evidence of extra-membranous glomerulonephritis or important interstitial lymphoid infiltrate
	High = 3	Highly active renal involvement, such as glomerular involvement with proteinuria >1.5 g/d or hematuria or renal failure (GFR <60 ml/min), or histological evidence of proliferative glomerulonephritis or cryoglobulinemia related renal involvement
	No = 0	Absence of currently active muscular involvement
PNS [5] <i>Rate as "No activity" stable long-lasting features related to damage or PNS involvement not related to the disease. Or cranial nerve involvement of peripheral origin (except trigeminal (V) neuralgia)</i>	Low = 1	Mild active myositis shown by abnormal EMG or biopsy with no weakness and creatine kinase (N < CK ≤ 2N)
	Moderate = 2	Moderately active myositis proven by abnormal EMG or biopsy with weakness (maximal deficit of 4/5), or elevated creatine kinase (2N < CK ≤ 4N).
	High = 3	Highly active myositis shown by abnormal EMG or biopsy with weakness (deficit ≤3/5) or elevated creatine kinase (>4N)
PNS [5] <i>Rate as "No activity" stable long-lasting features related to damage or PNS involvement not related to the disease. Or cranial nerve involvement of peripheral origin (except trigeminal (V) neuralgia)</i>	No = 0	Absence of currently active PNS involvement
	Low = 1	Mild active peripheral nervous system involvement, such as pure sensory axonal polyneuropathy shown by NCS or trigeminal (V) neuralgia
	Moderate = 2	Moderately active peripheral nervous system involvement shown by NCS, such as axonal sensory-motor neuropathy with maximal motor deficit of 4/5, pure sensory neuropathy with presence of cryoglobulinemic vasculitis, ganglionopathy with symptoms restricted to mild/moderate ataxia, inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP) with mild functional impairment (maximal motor deficit of 4/5 or mild ataxia)
PNS [5] <i>Rate as "No activity" stable long-lasting features related to damage or PNS involvement not related to the disease. Or cranial nerve involvement of peripheral origin (except trigeminal (V) neuralgia)</i>	High = 3	Highly active PNS involvement shown by NCS, such as axonal sensory-motor neuropathy with motor deficit ≤3/5, peripheral nerve involvement due to vasculitis (mononeuritis multiplex etc.), severe ataxia due to ganglionopathy, inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP) with severe functional impairment: motor deficit ≤3/5 or severe ataxia

Tabla 4. Índices de actividad de la enfermedad EULAR-SS (ESSDAI). [45]

Domain [weight]	Activity level	Description
CNS [5] <i>Rate as "No activity" stable long-lasting features related to damage or CNS involvement not related to the disease</i>	No = 0	Absence of currently active CNS involvement
	Moderate = 2	Moderately active CNS features, such as cranial nerve involvement of central origin, optic neuritis or multiple sclerosis-like syndrome with symptoms restricted to pure sensory impairment or proven cognitive impairment
	High = 3	Highly active CNS features, such as cerebral vasculitis with cerebrovascular accident or transient ischemic attack, seizures, transverse myelitis, lymphocytic meningitis, multiple sclerosis-like syndrome with motor deficit.
Hematological [2] <i>For anemia, neutropenia, and thrombopenia, only auto-immune cytopenia must be considered. Exclusion of vitamin or iron deficiency, drug-induced cytopenia.</i>	No = 0	Absence of auto-immune cytopenia
	Low = 1	Cytopenia of auto-immune origin with neutropenia ($1000 < \text{neutrophils} < 1500/\text{mm}^3$), and/or anemia ($10 < \text{hemoglobin} < 12 \text{ g/dl}$), and/or thrombocytopenia ($100,000 < \text{platelets} < 150,000/\text{mm}^3$) or lymphopenia ($500 < \text{lymphocytes} < 1000/\text{mm}^3$)
	Moderate = 2	Cytopenia of auto-immune origin with neutropenia ($500 \leq \text{neutrophils} \leq 1000/\text{mm}^3$), and/or anemia ($8 \leq \text{hemoglobin} \leq 10 \text{ g/dl}$), and/or thrombocytopenia ($50,000 \leq \text{platelets} \leq 100,000/\text{mm}^3$) or lymphopenia ($\leq 500/\text{mm}^3$)
Biological [1]	No = 0	Absence of any of the following biological feature
	Low = 1	Clonal component and/or hypocomplementemia (low C4 or C3 or CH50) and/or hypergammaglobulinemia or high IgG level between 16 and 20 g/L
	Moderate = 2	Presence of cryoglobulinemia and/or hypergammaglobulinemia or high IgG level $>20 \text{ g/L}$, and/or recent onset hypogammaglobulinemia or recent decrease of IgG level ($<5 \text{ g/L}$)

CIDP = chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy; CK = creatine kinase; CNS = central nervous system; DLCO = diffusing CO capacity; EMG = electromyogram; FVC = forced vital capacity; GFR = glomerular filtration rate; Hb = hemoglobin; HRCT = high-resolution computed tomography; IgG = immunoglobulin G; NCS = nerve conduction studies; NHYA = New York heart association classification; Plt = platelet; and PNS = peripheral nervous system. The scores of each domain is the level of activity multiplied by the domain weight. The final score, the sum of all domain scores.

* Defined as indolent not treated lymphoma or currently treated lymphoma or myeloma (or treatment ended from less than 6 months). Do not rate past treated lymphoma or myeloma in complete remission.

Tabla 4 (continuación). Índices de actividad de la enfermedad EULAR-SS (ESSDAI). [45]

Con el objetivo de evaluar la concordancia entre los criterios de clasificación para síndrome de Sjögren primario (pSS) del Grupo de Consenso Americano-Europeo 2002 (AECG) y la clasificación del Colegio Americano de Reumatología (ACR) / Liga Europea contra el Reumatismo (EULAR) de 2016, se evaluó una gran cohorte prospectiva - DIApSS Brittany de centro único- de pacientes con síntomas de sicca o compromiso sistémico sugestivos de pSS, a quienes se les realizó una evaluación estandarizada. La coincidencia encontrada entre los diferentes criterios fue excelente. Sin embargo, los criterios ACR / EULAR fueron ligeramente más sensible y permitió que algunos pacientes con enfermedad temprana y características sistémicas prominentes se clasificaran como pSS. [46]

AUTOANTICUERPOS: DETECCIÓN TEMPRANA Y "ADECUADA"

Los anticuerpos anti-Ro/La son los marcadores inmunológicos clave del síndrome de Sjögren primario, ya que la positividad confirma un origen autoinmune del síndrome sicca; de ahí la importancia de detectarlos por técnicas apropiadas en caso de alta sospecha clínica (ELISA semicuantitativo – Western Blot). En este sentido, incluso, Mekinian et al. encontraron que inmunodot identificó anticuerpos anti-Ro52/60 en más del 20% de los pacientes con ELISA negativo de Ro/SSA (12% de los cuales podrían clasificarse como síndrome de Sjögren según los criterios de AECG). Además, los anticuerpos anti-Ro60 se detectan más fácilmente cuando se usa un antígeno nativo (95% frente a 54% usando antígenos recombinantes). [4]

Recomendaciones: Diagnóstico

Recomendación	NE	GR	GA (%)	m (DS)
Para el diagnóstico de queratoconjuntivitis sicca en pacientes con sospecha de Síndrome de Sjögren primario (SSp), se recomienda realizar el test de Schirmer, y/o tinción superficie ocular (más específica que el Schirmer) y/o el ocular staining score.	2	B	94,3	9,4 (1,6)
Dada su baja especificidad, no se recomienda la utilización del break up time para el diagnóstico de queratoconjuntivitis sicca en pacientes con sospecha de SSp.	2	B	70,6	7,7 (3)
Si bien tanto la sialometría no estimulada, la gammagrafía y la sialografía mostraron ser herramientas útiles para evidenciar el compromiso oral en los pacientes con sospecha de SSp; se recomienda el uso de la sialometría no estimulada (técnica sencilla, no invasiva y de bajo costo), siendo esta la única incluida en los criterios clasificatorios ACR/EULAR 2016.	2	B	82,6	9,2 (1,5)
Si bien la ecografía (a) y la RMN (b) de las glándulas salivales podrían ser herramientas diagnósticas útiles, aún necesitan ser normatizadas y validadas para el diagnóstico de SSp, por lo cual no se recomienda su uso sistemático.	(a)2 (b)3	B	82,9	9,1 (1,6)
Para el diagnóstico de SSp se recomienda la determinación de anticuerpos anti-La/SSB y, especialmente, anti-Ro/SSA (ambos incluidos en los criterios clasificatorios 2002 y 2012, y sólo el anti-Ro/SSA en los criterios clasificatorios ACR/EULAR propuestos en 2016).	2	B	100	9,8 (0,5)
Se recomienda la determinación del factor antinuclear (FAN) y del factor reumatoideo (FR) para el diagnóstico de SSp (la positividad del FAN en títulos > o = 1/320 asociado a FR positivo, forma parte de los criterios clasificatorios 2012).	3	B	94,3	9,4 (1,9)
Dado que la biopsia de glándula salival forma parte de los criterios clasificatorios de la enfermedad, se recomienda su realización en pacientes con sospecha de SSp, especialmente en aquellos con anticuerpos específicos negativos.	2	B	91,4	9,5 (1,1)
Se sugiere la realización de biopsia de glándula salival menor con fines diagnósticos, en pacientes con manifestaciones clínicas sugestivas pero no características de la enfermedad (como por ejemplo, manifestaciones sistémicas en ausencia de síntomas sicca), especialmente en aquellos con anticuerpos específicos positivos.	5	D	77,2	8,6 (2,6)
En pacientes con SSp y compromiso articular se recomienda el dosaje de anticuerpos anticitrulinas ya que su positividad podría predecir el desarrollo de artritis reumatoidea temprana.	2	B	88,6	8,8 (2,2)
Si bien la ecografía articular podría ser una herramienta útil, no se recomienda su utilización sistemática para el estudio de la artritis en SSp. Deberá valorarse su indicación en cada paciente en particular y considerando la accesibilidad al estudio.	4	C	91,5	9,3 (1,5)
Ante la presencia de compromiso cutáneo como manifestación extraglandular del SSp, se recomienda realizar biopsia de piel, para confirmar el diagnóstico y orientar hacia un mejor manejo del paciente.	4	C	77,2	8,2 (3,2)
Dado que parecería existir una mayor frecuencia de enfermedad celíaca en pacientes con SSp que en la población general, se sugiere solicitar autoanticuerpos específicos y dosaje de IgA total para evaluar presencia de enfermedad subclínica asociada.	4	C	77,2	8,4 (2,2)
Se recomienda el estudio del estado ácido-base venoso e ionograma en pacientes con diagnóstico de SSp, ya que todos los pacientes con acidosis túbulo renal (ATR) tipo 1 (excepto la forma incompleta) tienen acidosis metabólica hiperclorémica.	4	C	85,7	9 (1,9)
Ante sospecha de ATR incompleta (por ejemplo, hipokalemia aislada o nefrocalcinosis en ausencia de acidosis metabólica), se recomienda evaluación por nefrología para eventual realización de la prueba de sobrecarga de amonio.	4	C	94,1	9,4 (1,1)

Tabla 5. Recomendaciones para el diagnóstico SS según Sociedad Argentina de Reumatología. [3]

SME DE SJOGREN SECUNDARIO

REVISIÓN DE ENFERMEDADES AUTOINMUNES SISTÉMICAS FRECUENTEMENTE ASOCIADAS:

En su forma secundaria, el síndrome de Sjogren se asocia a menudo con otras enfermedades autoinmunes como la artritis reumatoide, otras colagenosis, el síndrome antifosfolípido y la vasculitis sistémica [47] (**Tabla 6**). El área más común de confusión es con LES, habiéndose descrito una asociación entre el síndrome de Sjogren y LES en el 9-19% de los pacientes [69, 70, 71]. [48][49] [50]

Los síntomas predominantes son las manifestaciones sistémicas, la afectación articular y muscular, la serositis, y la xerostomía y xeroftalmia; mientras que los marcadores inmunológicos más frecuentes son los anticuerpos antinucleares (ANA), Factor Reumatoide (RF), anti-Ro / SS-A y anticuerpos anti-La / SS-B. Esta presentación tiene un alto grado de superposición con el SS primario, lo que dificulta la clasificación de un paciente como SS primario o SS asociado con LES. En estos pacientes, la presencia de características altamente sugestivas de LES (lupus discoide, anticuerpos anti-Sm, títulos altos de anti-ADN, afectación del sistema nervioso central (SNC), anemia hemolítica o glomerulonefritis proliferativa) puede ser indicativa de LES; mientras que su ausencia sugiere SS primario. [47][51] (**Tabla 7**)

Los síntomas de Raynaud pueden ocurrir en el síndrome de Sjogren primario; en el caso de una superposición con un LES e incluso con mayor frecuencia en la esclerosis sistémica coincidente o la colagenosis mixta, estos síntomas suelen ser más pronunciados. Además de los hallazgos clínicos, la determinación de ANA con detección de anticuerpos anticentrómero, anti-Scl70 o anti-U1RNP pueden ser útiles para diferenciar. [52] (**Tabla 8**)

Se puede suponer por otra parte, una coincidencia de artritis reumatoide y síndrome de Sjögren secundario en alrededor del 10% de los pacientes, siendo los síntomas de sequedad mucho más frecuentes en la artritis reumatoide. Si se superpone con artritis reumatoide, la artritis erosiva, la aparición de nódulos reumatoides y la detección de anticuerpos antipéptido anticitrulinados (ACPA) sugieren la presencia de síndrome de Sjögren secundario, mientras que la artritis no erosiva leve también puede corresponder a síndrome de Sjögren primario asociado. [52]

Los anticuerpos antifosfolípidos pueden detectarse con relativa frecuencia en el síndrome de Sjögren primario, pero la coincidencia comunicada entre el síndrome antifosfolípido y el

síndrome de Sjögren es sorprendentemente rara, al menos si se toman como base los criterios de clasificación de un síndrome antifosfolípido. Sin embargo, tal coincidencia debe considerarse, por supuesto, en pacientes con síndrome de Sjögren y la aparición de complicaciones trombóticas recurrentes o abortos, livedo reticularis o trombocitopenia. [52]

SAD	Overlapping Features	
	Clinical	Immunological
Systemic lupus erythematosus	Arthritis Leukopenia Thrombocytopenia SCLE	ANA Anti-DNA Hypocomplementemia
Rheumatoid arthritis	Arthritis	RF
Systemic sclerosis	Raynaud phenomenon Pulmonary fibrosis	ACA
MCTD	Puffy hands Raynaud phenomenon Myositis Synovitis	Anti-RNP
Sarcoidosis	Parotid enlargement Erythema nodosum	—
Systemic vasculitides	MVV Livedo reticularis Purpura	Cryoglobulins ANCA
Antiphospholipid syndrome	Neuropathy Thrombocytopenia Livedo reticularis	aPL

ACA, anticentromere antibodies; ANCA, antineutrophil cytoplasmic antibodies; ANA, antinuclear antibodies; aPL, antiphospholipid antibodies; MVV, medium-sized vessel vasculitis; MCTD, mixed connective tissue disease; RF, rheumatoid factor; SCLE, subacute cutaneous lupus erythematosus; SAD, systemic autoimmune diseases.

Tabla 6. Superposición inmunológica y clínica entre SS primario y otras enfermedades autoinmunes sistémicas (SAD – systemic autoimmune disease). [47]

SS + Autoantibodies	Number of Patients Reported	Number of Patients with Overlapping SAD (%)
SS + aPL	134	12 (9) with APS
SS + ANCA	59	3 (5) with systemic vasculitis
SS + anti-RNP	30	0 (0)
SS + ACA	28	7 (25) with SSc
SS + anti DNA	26	8 (31) with SLE
SS + anti-CCP	11	0 (0)
SS + anti-Sm	9	3 (33) with SLE
SS + AKA	7	0 (0)
SS + anti-Scl 70	2	0 (0)

ACA, anticentromere antibodies; AKA, antikeratin antibodies; ANCA, antineutrophil cytoplasmic antibodies; aPL, antiphospholipid antibodies; APS, antiphospholipid syndrome; CCP, cyclic citrullinated peptide; SS, Sjögren's syndrome; SAD, systemic autoimmune diseases; SLE, systemic lupus erythematosus; SSc, systemic sclerosis.

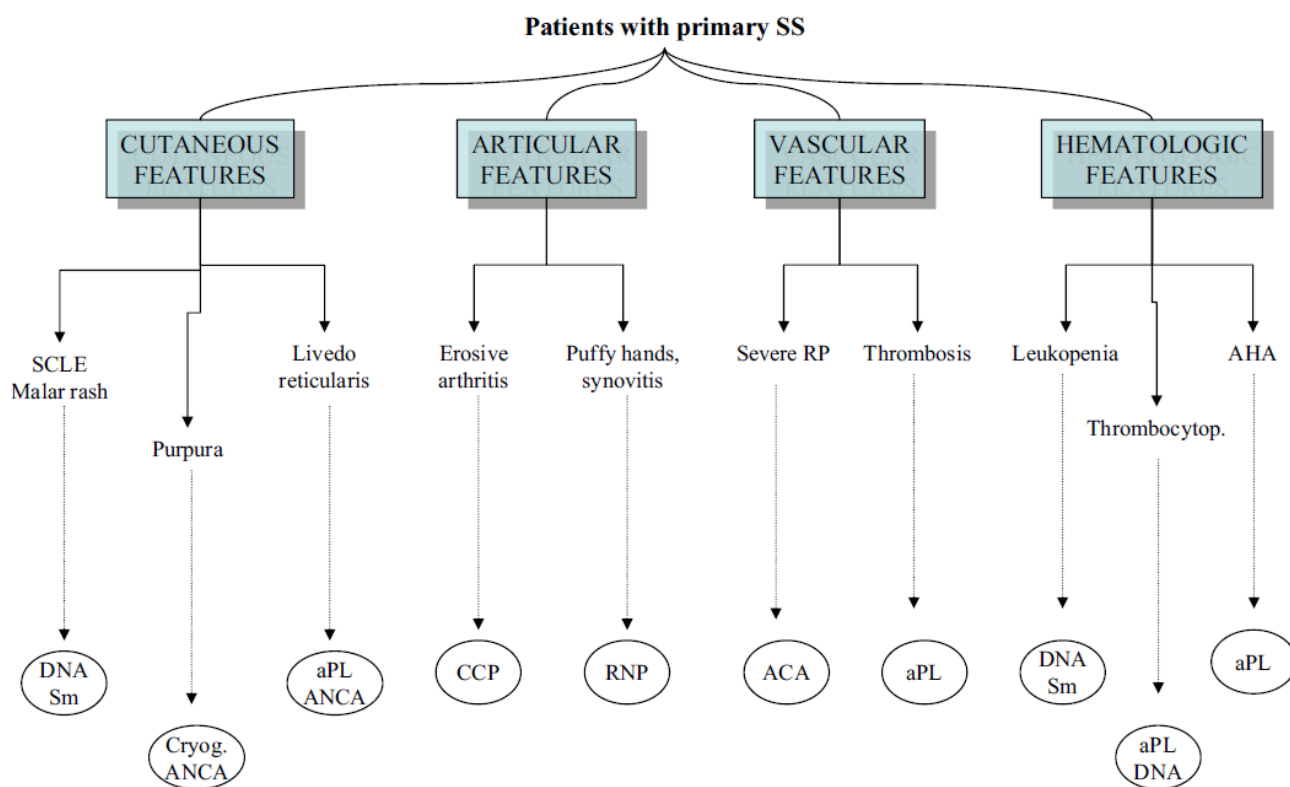
Tabla 7. Prevalencia de superposición de enfermedades autoinmunes sistémicas y autoanticuerpos en pacientes con SS primario. [47]

El síndrome de Sjögren rara vez se asocia con vasculitis sistémica de los vasos grandes o medianos [53]. En este contexto, cabe señalar que pANCA en particular puede ocurrir en el síndrome de Sjögren [54], aunque rara vez hay una manifestación asociada de vasculitis. Por el contrario, con relativa frecuencia existe una asociación con diversas vasculitis con afectación de los vasos pequeños. De nuevo, conviene destacar la frecuente coincidencia con vasculitis crioglobulinémica. [52]

Manifestación	Diagnóstico recomendado
Purpura Palpable	Anticuerpos anti-Ro/SSA o anti-La/SSB asociados con vasculitis leucocitoclástica; FR - IgM asociado con vasculitis crioglobulinémica
Vasculitis Necrotizante	Crioglobulinas; excluir vasculitis sistémica coincidente
Fenómeno de Raynaud	Excluir superposición con LES, PSS, MCTD
Complicación trombo - embólica , aborto, Livedo Reticularis	Exclusión de síndrome antifosfolípido coincidente

Tabla 8 [52] Complicaciones vasculíticas en el síndrome de Sjogren. MCTD " Enfermedad Mixta del tejido conectivo", PSS esclerodermia sistémica progresiva, LES Lupus Eritematoso Sistémico

También es frecuente la asociación del síndrome de Sjögren a otras enfermedades auto-inmunes órgano - específicas, como la tiroiditis de Hashimoto, cirrosis biliar primaria, colangitis esclerosante, HAI, enfermedad celíaca, miastenia gravis. [55] [56]



Anticentromere antibodies (ACA), antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA), antiphospholipid antibodies (aPL), autoimmune hemolytic anemia (AHA), cryoglobulins (cryog.), cyclic citrullinated peptide (CCP), Raynaud's phenomenon (RP), subacute cutaneous lupus erythematosus (SCLE), Sjögren's syndrome (SS), thrombocytopenia (thrombocytopenia).

Figura 2 Algoritmo diagnóstico. Testeo de autoanticuerpos en pacientes con SS primario con hallazgos sugestivos de otra enfermedad autoinmune sistémica. [47]

Sin embargo, resulta importante más allá de la superposición con otras enfermedades autoinmunes sistémicas (SAD), no perder de vista la caracterización del SS como una de ellas; puesto que como se menciono anteriormente, entre un 30 – 40% de los pacientes puede presentar compromiso extraglandular, y dicha actividad sistémica puede medirse por el índice validado de actividad propuesto por el grupo de trabajo de la Liga Europea contra el Reumatismo sobre síndrome de Sjogren EULAR-SS/ESSDAI; [3], que forma parte incluso de los criterios ACR/EULAR 2016.

CARACTERIZANDO AL SÍNDROME DE SJÖGREN COMO ENFERMEDAD SISTÉMICA

Reconocer el compromiso sistémico juega un papel clave en el pronóstico del síndrome de Sjögren primario. En relación con ello, Ioannidis y col. [57] fueron los primeros en proponer una clasificación pronóstica del síndrome de Sjögren primario, dividiendo a los pacientes en dos grupos según la presencia o ausencia de factores de riesgo, con afectación severa de la parótida, vasculitis, hipocomplementemia y crioglobulinas como los principales factores informados en estudios prospectivos. Baldini y col. [12], en tanto, recientemente identificaron hipergammaglobulinemia, RF, hipocomplementemia y crioglobulinemia como factores pronósticos.

En contraste, un gran porcentaje de pacientes con síndrome de Sjögren primario no tiene compromiso sistémico, con un patrón clínico dominado principalmente por sequedad severa, fatiga y dolor, que no ponen en peligro la vida, pero tienen un grave impacto en la calidad de vida [58]. La escasa correlación entre la enfermedad sistémica y esta tríada de síntomas se demuestra claramente por la falta de correlación entre los dos índices EULAR [ESSDAI sistémico y el índice EULAR de pacientes con síndrome de Sjögren orientado al paciente (ESSPRI)] y los resultados ofrecidos en diferentes estudios. [59]

Utilizando las definiciones ESSDAI (**Tabla 3 – 4**) en la evaluación sistémica de órgano por órgano en casi 1000 pacientes españoles [6] [12] y en más del 80%, el puntaje en el diagnóstico indicó actividad sistémica (puntaje > 1), siendo el compromiso articular, pulmonar, de piel y de nervios periféricos los órganos más frecuentemente involucrados; Las citopenias, la hipocomplementemia y la crioglobulinemia fueron las anomalías de laboratorio más frecuentes asociadas con Sjögren sistémico [6]. En este sentido, Seror y col. [59] encontraron que el 70% de los pacientes tenían antecedentes de afectación sistémica al momento de la inscripción; y Baldini et al. [12] encontraron manifestaciones sistémicas graves en el 15% de los pacientes, especialmente en aquellos con un perfil inmunológico sugestivo de activación de células B.

Diferentes estudios multicéntricos (**tabla 9**), que incluyen más de 2500 pacientes europeos, confirman que el síndrome de Sjögren primario es, sin lugar a duda, una enfermedad autoinmune sistémica.[12]

	Study cohort	Pertovaara <i>et al.</i> , 2001 [9]	García-Carrasco <i>et al.</i> , 2002 [11]	Alamanos <i>et al.</i> , 2006 [10]	Ramos-Casals <i>et al.</i> , 2008 [19]	Martel <i>et al.</i> , 2011 [16]
Patients, <i>n</i>	1115	110	400	422	1010	445
Female	1067 (95.7)	107 (97)	373 (93)	402 (95)	937 (93)	400 (90)
Age at diagnosis, mean (s.d.), years	51.6 (13.8)	62 (13)	52.7 (0.85)	55.4 (12.5)	53 (0.48)	53.6 (1.4)
Age at inclusion, mean (s.d.), years	57.5 (13.7)	—	58.7 (0.72)	—	58.7 (0.46)	—
Follow-up, mean (s.d.), years	5.8 (6.5)	—	—	—	6 (0.3)	—
Xerostomia	1033 (92.6)	97 (88)	390 (98)	—	975 (96)	371 (86)
Xerophthalmia	1054 (94.5)	86 (72)	371 (93)	—	968 (96)	380 (86)
Salivary glands enlargement, <i>n</i> (%)	346 (31.0)	50 (46)	73 (18)	110 (26)	269 (27)	113 (23)
Ocular tests positive	982 (88.1)	—	351 (95)	422 (100)	898 (94)	373 (85)
Arthralgias	683 (61.3)	82 (75)	147 (37)	165 (39)	490 (48)	222 (50)
Arthritis	123 (11)	24 (22)	—	—	150 (15)	—
RP	239 (21.4)	55 (50)	62 (16)	146 (34.6)	187 (18)	189 (42)
Lung involvement	60 (5.4)	—	37 (9)	—	112 (11)	55 (12)
PNS involvement	59 (5.3)	23 (21)	29 (7)	—	110 (11)	70 (16)
Skin involvement	106 (9.5)	22 (20)	47 (12)	20 (4.7)	91 (9)	70 (16)
Lymphoma	50 (4.5)	—	—	—	—	18 (4)
ANA positive, <i>n</i> (%)	941 (84.4)	—	288 (74)	397 (94)	859 (85)	347 (78)
Anti-Ro/SSA	762 (68.3)	—	153 (40)	203 (50.5)	518 (52)	221 (48)
Anti-La/SSB	410 (36.8)	—	102 (26)	160 (40)	343 (34)	139 (31)
RF positive	582 (52.2)	—	146 (38)	136 (32.2)	467 (48)	184 (41)
Cryoglobulinaemia positive	59 (5.3)	—	27 (9)	107 (28)	62 (10)	68 (15)
Low C3	176 (15.8)	—	10 (3)	—	67 (9)	—
Low C4	124 (11.1)	—	23 (8)	—	66 (9)	—
Hypergammaglobulinaemia	530 (47.5)	—	—	—	—	225 (50)

All values are *n* (%) unless stated otherwise. Ocular tests positive: positivity of Schirmer's test and/or Rose Bengal/Green Lissamine staining; PNS: peripheral nervous system.

Tabla 9. Características clínicas e inmunológicas de las principales series de pacientes con SS primario [12]

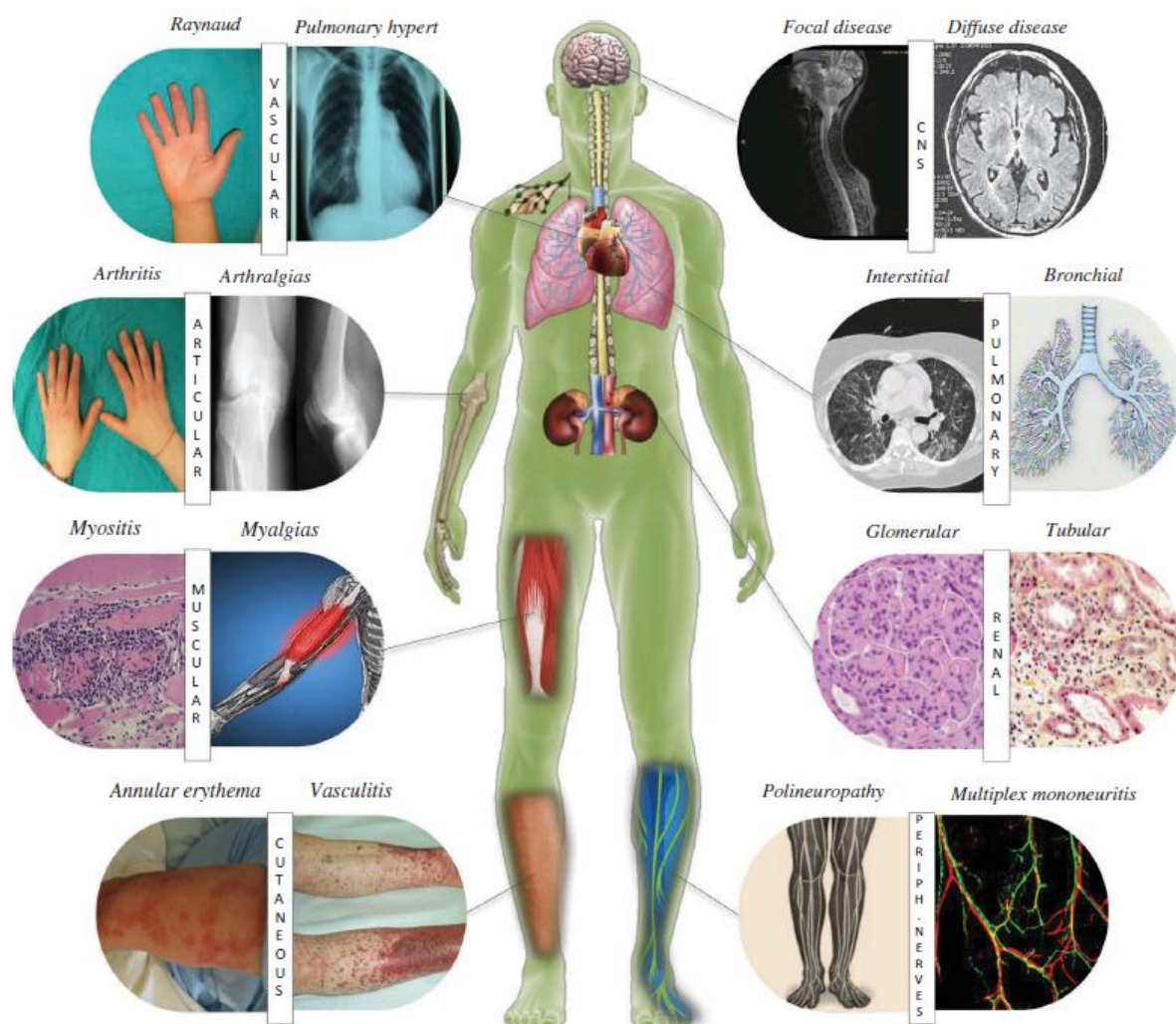


Figura 3. SS como enfermedad sistémica. [46]

MANIFESTACIONES VASCULÍTICAS Y ELEVADA INCIDENCIA DE LINFOMAS, COMO PRINCIPALES CAUSAS DE MORTALIDAD EN EL SÍNDROME DE SJOGREN:

Si bien el compromiso cutáneo más frecuente es la xerodermia, el compromiso extraglandular de la piel es una manifestación distintiva de la enfermedad. Una manifestación cutánea clásica del síndrome de Sjögren es la vasculitis leucocitoclástica [52]. Esto suele estar asociado con la aparición de autoanticuerpos anti-Ro / SS-A y factor reumatoide [60].

La purpura palpable es característica con localización preferencial en miembros inferiores. Además, existe una conexión entre la depresión del complemento y la vasculitis y entre la

aparición de crioglobulinas y vasculitis [6]. Estos pacientes también suelen presentar manifestaciones extraterritoriales con citopenia, afectación renal y neuropatía.

A partir de los datos de los pacientes incluidos en la base del Grupo de Estudio Síndrome de Sjögren de la Sociedad Argentina de Reumatología (GESSAR), la cual incluyó 474 pacientes, se observó que el 14% de los pacientes presentaron manifestaciones cutáneas extraglandulares. La púrpura fue la manifestación más frecuente. Esta se asoció en forma independiente con el descenso de C4 y la presencia de crioglobulinas (**Tabla 10**). [61]

	Pacientes con púrpura (n = 39)	Controles (n = 407)	OR	IC 95%	Valor de p
Artritis	79%	21%	2,35	1,18-4,66	0,02
Neuropatía periférica	31%	12%	3,45	1,49-7,99	<0,01
Anemia	24.5%	11%	2,68	1,26-5,67	0,01
Descenso de C3	37%	9%	6,19	2,69-14,22	<0,01
Descenso de C4	49%	16%	5,09	2,38-10,89	<0,01
Ac anti-La/SSB	66%	46%	2,23	1,09-4,56	0,03
Crioglobulinemia	35%	10%	4,81	1,74-13,35	<0,01

Tabla 10. Análisis bivariado entre pacientes con púrpura y sin manifestaciones cutáneas. [61].

Ramos-Casals et al. reportaron en el 2004 una frecuencia del 16% de manifestaciones cutáneas en una cohorte de 558 pacientes. De ellos, el 58% presentó vasculitis cutánea, siendo la púrpura palpable la forma de expresión más comúnmente hallada. Observaron que los pacientes con vasculitis cutánea tenían una mayor frecuencia de afectación articular, neuropatía periférica, fenómeno de Raynaud, compromiso renal, anticuerpos antinucleares, factor reumatoide, anticuerpos anti-Ro/SSA y necesidad de hospitalización, en comparación con los pacientes con SSp sin vasculitis. [53][62] Esto permite inferir la presencia de una enfermedad más severa y con mayor compromiso sistémico en estos casos.

En tanto, Quartuccio et al., publicaron en 2015 un estudio en el que evaluaron las diferencias clínicas y de laboratorio entre los pacientes con púrpura crioglobulinémica y aquella asociada a hipergammaglobulinemia en una cohorte multicéntrica de pacientes con SSp. Un total de 652 pacientes fueron incluidos en este estudio. Los resultados revelaron que la neuropatía periférica, el descenso de C4, la leucopenia, la hipergammaglobulinemia monoclonal y la presencia de anticuerpos anti-La se observaron con mayor frecuencia en pacientes con vasculitis crioglobulinémica, mientras que el factor reumatoide, la leucopenia, la hipergammaglobulinemia monoclonal y los anticuerpos anti-Ro se asociaron significativa-

mente con vasculitis asociada a hipergammaglobulinemia. El linfoma solo se asoció con vasculitis crioglobulinémica [63].

VASCULITIS CRIOGLOBULINÉMICA

La vasculitis crioglobulinémica (o síndrome de crioglobulinemia) se refiere a un síndrome inflamatorio sistémico que generalmente involucra vasculitis de pequeños a medianos vasos, debido a complejos inmunes que contienen crioglobulinas.

Las crioglobulinas son inmunoglobulinas que se generan por la expansión clonal de las células B que ocurre en los trastornos linfoproliferativos o en presencia de estimulación inmune crónica por enfermedades autoinmunes, o infecciones. [64]

La clasificación de Brouet es el sistema más comúnmente utilizado, categorizando tres subgrupos diferentes de crioglobulinemia según su composición de Ig. Resulta útil además porque dichos subgrupos se correlacionan en parte con la patogenicidad y las manifestaciones clínicas.

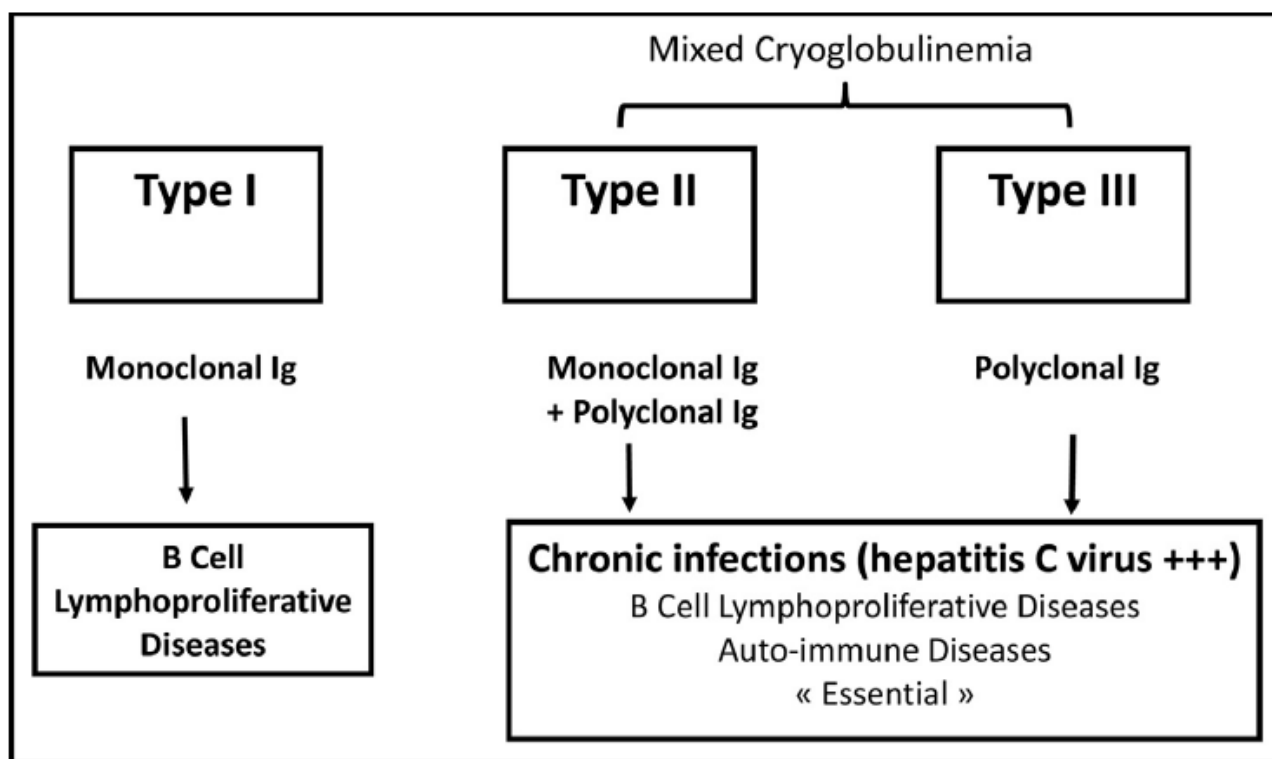


Figura 4 Clasificación de crioglobulinas y enfermedades subyacentes relacionadas. [65]

CLASIFICACIÓN DE CRIOGLOBULINAS

Crioglobulinas monoclonales (crioglobulina tipo 1)

Las crioglobulinas monoclonales son en su mayoría del tipo IgM-κ, más raramente IgG, IgA, IgM-λ o del tipo Bence-Jones. Las concentraciones séricas de las crioglobulinas tipo 1 suelen superar los 5 g / l. Las crioglobulinas de tipo 1 pueden coexistir con gammapatía monoclonal de significado incierto (GMSI), mieloma múltiple, enfermedad de Waldenström u otros linfomas. [65]

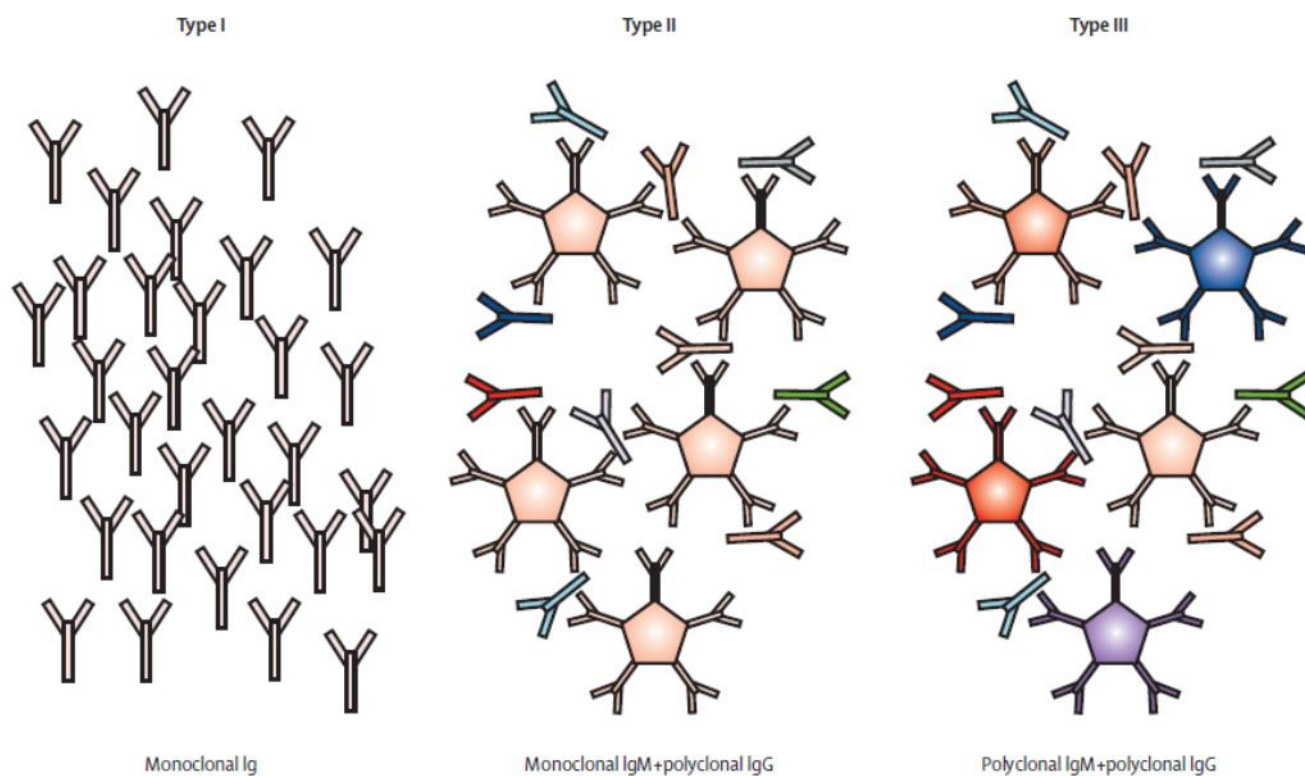


Figura 5. Clasificación de crioglobulinas. [64].

Crioglobulinas mixtas (crioglobulina tipo 2)

Las inmunoglobulinas mixtas constan de 2 componentes, uno de los cuales es monoclonal. El componente monoclonal del tipo IgM puede ser muy discreto y puede pasarse por alto fácilmente además de un componente de IgG policlonal claro. Las crioglobulinas

monoclonales IgM transportan principalmente cadenas ligeras κ y se unen a crioglobulinas IgG (crioglobulina IgM-IgG). En unos pocos casos, también se han descrito crioglobulinas de tipo 2 del tipo IgG-IgG [65].

Crioglobulinas policlonales mixtas (crioglobulina tipo 3)

La crioglobulinemia mixta-policlonal representa el grupo más numeroso con alrededor del 50% de todos los casos. Las concentraciones séricas de las crioglobulinas policlonales IgM-IgG suelen ser muy bajas (0,1-1 g / l). En las crioglobulinas policlonales aisladas se pueden detectar cadenas ligeras κ y λ [3]. En la prueba ELISA, la actividad del factor IgM de crioglobulinas aisladas puede detectarse a 37 ° C o a 4 ° C con el componente IgM purificado [93]. Las crioglobulinas de tipo 3 pueden detectarse en la hepatitis C u otras infecciones crónicas o en enfermedades autoinmunes [65].

	Most frequent causes	Less frequent causes	Infrequent causes
Infections	Hepatitis C virus	HIV; Hepatitis B virus	<i>Streptococcus</i> spp; <i>Brucella</i> spp; <i>Coxiella</i> spp; <i>Klebsiella</i> spp; <i>Leishmania</i> spp; <i>Chlamydia</i> spp; <i>Mycobacterium tuberculosis</i> ; leprosy; hepatitis A virus; cytomegalovirus; parvovirus B-19; chikungunya virus; Epstein-Barr virus; hantavirus; plasmodium; amoebiasis; toxoplasmosis
Autoimmune diseases	Sjögren's syndrome	Systemic lupus erythematosus; Rheumatoid arthritis	Systemic sclerosis; antiphospholipid syndrome; inflammatory myopathies; adult-onset Still's disease; polyarteritis nodosa; giant-cell arteritis; Takayasu's arteritis; ANCA-associated vasculitis; autoimmune hepatitis
Cancer	B-cell lymphoma	Multiple myeloma	Hodgkin's lymphoma; chronic lymphocytic leukaemia; chronic myeloid leukaemia; myelodysplasia; hepatocellular carcinoma; papillary thyroid cancer; lung adenocarcinoma; renal cell carcinoma; nasopharyngeal carcinoma
Other causes	..	Alcoholic cirrhosis	Co-trimoxazole;* interferon alfa;* cocaine;* intravenous radiographic contrast;* influenza vaccination; hepatitis B vaccination; intravesical BCG; moyamoya disease; endocarditis; chilblains

ANCA=antineutrophil cytoplasmic antibodies. * Associated with cryoglobulinaemic exacerbation.

Table: Main causes associated with cryoglobulinaemia since 1990²³

Tabla 11. Principales causas asociadas a crioglobulinemia desde 1990. [64]

Los pacientes con enfermedades autoinmunes sistémicas pueden presentar complicaciones de crioglobulinemia mixta. En el síndrome de Sjögren primario, la crioglobulinemia se asocia con afectación extraglandular, mayor riesgo de linfoma de células B y mala supervivencia. [66][67] La prevalencia de crioglobulinemia es cinco veces mayor en

pacientes con síndrome de Sjögren e infección por VHC. [68]

Las crioglobulinas se detectan en casi el 10% de los pacientes con lupus eritematoso sistémico y artritis reumatoide (**Tabla 11**), pero los valores de criocrito son generalmente más bajos en comparación con los de los pacientes con síndrome de Sjögren, y las manifestaciones clínicas de la vasculitis crioglobulinémica son mucho menos comunes. [69][70] Asimismo deben considerarse dentro de los posibles diagnósticos diferenciales otras vasculitis primarias de vasos pequeños, como vasculitis por IgA (antes púrpura de Henoch-Schönlein), vasculitis urticarial hipocomplementemica y vasculitis de vasos pequeños asociada a ANCA. Finalmente, los diagnósticos diferenciales no vasculíticos incluyen el síndrome de hiperviscosidad y el síndrome de Raynaud idiopático.

PATOGENIA DE LA LESIÓN TISULAR

Hay dos mecanismos principales en juego en diversos grados en los diferentes tipos de crioglobulinemia:

- Precipitación de crioglobulinas en la microcirculación e inflamación de los vasos sanguíneos mediada por complejos inmunes. La oclusión vascular es más frecuente en la crioglobulinemia tipo I, que suele ir acompañada de concentraciones elevadas de crioglobulina, y puede asociarse a síndrome de hiperviscosidad y necrosis acral inducido por frío. [64]
- La vasculitis mediada por inmunocomplejos es más frecuente en las crioglobulinemias mixtas, en particular de tipo II, en las que el componente de IgM monoclonal genera grandes complejos inmunes con IgG y fracciones del complemento, particularmente C1q. C1q puede unirse a receptores en las células endoteliales, facilitando el depósito de complejos inmunes y la inflamación vascular subsiguiente. [64]

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El porcentaje de pacientes con crioglobulinas circulantes que desarrollan síntomas varía del 2% al 50%. La presentación más común, la tríada de púrpura, artralgia y debilidad, se

informa en el 80% de los pacientes al inicio de la enfermedad. El desarrollo de síntomas crioglobulinémicos se ve afectado por edad, enfermedad subyacente (como infección por VHC) y características de las crioglobulinas (subclase tipo II, altas concentraciones séricas).[64]

Mientras que más del 50% de los pacientes son asintomáticos con crioglobulinas tipo 1, menos del 15% de los pacientes con crioglobulinas mixtas (tipos 2 y 3) son asintomáticos.[71]

Para definir mejor el espectro clínico y, como se verá más adelante, el tratamiento terapéutico y pronóstico de la vasculitis crioglobulinémica mixta no infecciosa, se analizaron los datos de 242 pacientes incluidos en la encuesta CryoVas multicéntrica y transdisciplinaria francesa, que constituye la serie más grande informada hasta ahora en la literatura.

ESTUDIO MULTICÉNTRICO Y TRANSDICIPLINARIO FRANCÉS CRYOVAS

A continuación, se destacan las principales características de 242 pacientes con crioglobulinemia mixta no infecciosa incluidos en la encuesta, de acuerdo al tipo de crioglobulinemia mixta. [72]

Characteristics	All patients (n = 242)	Type II CryoVas (n = 203)	Type III CryoVas (n = 27)	P
Epidemiologic features				
Age at diagnosis, y, mean ± SD	62.6 ± 14.5	63.2 ± 14.5	60.4 ± 14.9	.36
Female sex, n (%)	163 (69)	136 (69)	20 (74)	.66
Causes, n (%)				
Essential MC	117 (48)	95 (47)	15 (56)	
Connective tissue disease	73 (30)	61 (30)	9 (33)	
Hematologic disease	52 (22)	47 (23)	3 (11)	
Clinical manifestations, n (%)				
Skin	201 (83)	172 (85)	19 (70)	.10
Purpura	182 (75)	158 (78)	15 (56)	.02
Acrocyanosis	64 (26)	52 (26)	9 (33)	.49
Ulcers	39 (16)	32 (16)	6 (22)	.41
Necrosis	35 (14)	28 (14)	5 (19)	.56
Peripheral nerve	125 (52)	114 (56)	6 (22)	.001
Sensory	50 (21)	46 (23)	1 (3)	.02
Sensorimotor	75 (31)	68 (33)	5 (19)	.13
Joints	97 (40)	84 (41)	8 (30)	.30
Arthralgias	72 (30)	61 (30)	7 (27)	.82
Arthritis	25 (10)	23 (11)	1 (3)	.32
Kidney	84 (35)	77 (38)	4 (15)	.02
Gastrointestinal tract	13 (5)	12 (6)	0 (0)	.37
CNS	5 (2)	3 (1)	2 (7)	.11
Pulmonary	5 (2)	4 (2)	1 (3)	.47
Biologic features				
Cryoglobulin level, g/L, mean ± SD	0.94 ± 1.61	1.01 ± 1.69	0.42 ± 0.54	.05
C3 level, g/L (0.80-1.40), mean ± SD	0.86 ± 0.31	0.83 ± 0.31	1.07 ± 0.33	.009
C4 level, g/L (0.14-0.40), mean ± SD	0.07 ± 0.09	0.06 ± 0.07	0.16 ± 0.11	< .0001
Creatinine level, μmol/L (55-105), mean ± SD	113 ± 90	112 ± 77	115 ± 136	.86
GFR, mL/min, mean ± SD*	69 ± 31	67 ± 30	79 ± 31	.03
GFR < 60 mL/min, n (%)	93 (38)	86 (42)	5 (19)	.02
Outcome				
Follow-up, mo, mean ± SD	51 ± 54	52 ± 52	40 ± 46	.28
Serious infections, n (%)	54 (22)	51 (25)	2 (7)	.05
Death, n (%)	42 (17)	40 (20)	1 (4)	.06

For 12 patients, cryoglobulinemia was not typed. Normal values are indicated for C3, C4, and creatinine levels between parentheses. Type II is MC with a monoclonal component. Type III is MC with only polyclonal immunoglobulins.

*GFR was assessed with the Modified Diet in Renal Disease equation.

Tabla 12. Características clínicas del estudio CryoVas. [72]

La edad media al diagnóstico fue 62.6 ±14,5 años, y el 69% eran mujeres (Tabla 12). Las principales causas asociadas con la vasculitis crioglobulinémica mixta no infecciosa fueron enfermedad del tejido conectivo en 73 pacientes (Síndrome de Sjogren primario en 61 pacientes, lupus eritematoso sistémico en 5, enfermedad mixta del tejido conectivo en 2, esclerosis sistémica en 2, colitis ulcerosa en 2 y artritis reumatoide en 1), enfermedad hematológica en 52 pacientes, y vasculitis crioglobulinémica mixta esencial en 117 pacientes. [72]

En comparación con pacientes con MC tipo III, los pacientes con MC tipo II tuvieron más frecuentemente púrpura, neuropatía periférica y afectación renal; niveles superiores de crioglobulinas; y menores niveles de las fracciones del complemento C3 y C4 y de la TFG. [72]

En contraste, con los pacientes con vasculitis crioglobulinémica mixta esencial, los pacientes

con enfermedad del tejido conectivo eran más jóvenes (59 +/- 15 vs 63 +/-15 años) y más frecuentemente mujeres (92%vs58%), tenían más frecuentemente neuropatía periférica (63%vs 45%), y tendían a tener menos frecuentemente afectación renal (25% frente a 38%). [72] (Tabla 12)

REVISIÓN DE ASPECTOS CLÍNICOS DEL LINFOMA

Diferentes estudios [73] [74] han informado que los pacientes con síndrome de Sjögren primario tienen un riesgo 10 a 50 veces mayor de desarrollar linfoma de células B que las personas sanas, y que del 2 al 9% de los pacientes incluidos en las principales series son diagnosticados con linfoma. [75] (Tabla 13)

PREDICTORES DEL DESARROLLO DE LINFOMA

Predictores clínicos y biológicos generales.

Entre los predictores clínicos más importantes observados en diferentes estudios [74][76][77], se incluyen la inflamación permanente de las glándulas salivales, la esplenomegalia y las linfadenopatías (ganglios linfáticos agrandados), como así también la afectación de la piel (particularmente la púrpura palpable). En tanto, los principales factores de riesgo biológicos evaluados en el laboratorio para el linfoma en pSS son la positividad de RF, la crioglobulinemia, la linfopenia (especialmente la falta de células T CD4 +), los bajos niveles de complemento y la presencia de un componente monoclonal en suero u orina.

Además de estos factores clínicos y biológicos generales asociados con el linfoma en pSS, se han descrito más recientemente tres nuevos factores de riesgo para el linfoma:

Estructuras tipo GC

Como ya se ha mencionado, las células B dentro de las estructuras de GCLike se someten a hipermutación somática y a una selección antirreductora de BCR, lo que contribuye a la activación continua de las células B y, potencialmente, al desarrollo del linfoma.

BAFF

De acuerdo con dos estudios, BAFF podría estar involucrado en el desarrollo de linfoma en

pacientes con pSS. Los niveles séricos de BAFF aumentaron entre aquellos con linfoma actual o previo, en comparación con individuos que nunca habían tenido linfoma. Además, los niveles séricos de BAFF se correlacionaron positivamente con la actividad de la enfermedad y se asociaron con la expansión clonal de las células B dentro de las glándulas salivales. [78]

A20

En contexto de la activación crónica de las células B, la frecuencia de mutación oncogénica podría aumentar. La disfunción en cualquier punto de control de la activación de células B autoinmunes podría permitir la transformación maligna. En este sentido, Mariette, X. et al. [79] han probado esta hipótesis estudiando el papel de las anomalías en TNFAIP3, el gen que codifica A20, un guardián central de la activación de NFκB, en los linfomas asociados con pSS; sugiriendo que con la estimulación continua de las células B autoinmunes, emergen anomalías germinales sutiles que se expresan en todas las células; y el control de la activación de NFκB podría ser una causa subyacente de la susceptibilidad al linfoma.

Publication (year of publication)	Number of patients with pSS	Number of lymphomas (%)	SIR (95% CI)
Kassan <i>et al.</i> ¹³⁹ (1978)	142	7 (4.9)	44.4 (16.7–118.4)
Valesini <i>et al.</i> ¹⁴⁰ (1997)	295	9 (3.1)	33.3 (17.3–64.0)
Kauppi <i>et al.</i> ¹⁴¹ (1997)	676	11 (1.6)	8.7 (4.3–15.5)
Pertovaara <i>et al.</i> ¹⁴² (2001)	110	3 (2.7)	13 (2.7–38.0)
Theander <i>et al.</i> ⁶³ (2006)	286	11 (3.8)	15.6 (7.77–27.85)
Smedby <i>et al.</i> ⁶⁴ (2006)	NA	NA	6.1 (1.4–27.0)
Weng <i>et al.</i> ⁶⁵ (2012)	6,911	23 (0.3)	7.1 (4.25–10.3)
Johnsen <i>et al.</i> ⁶⁶ (2012)	443	7 (1.6)	9.0 (7.1–25.3)

Abbreviations: CI, confidence interval; NA, not applicable; pSS, primary Sjögren's syndrome; SIR, standardized incidence ratio.

Tabla 13. Prevalencia de linfoma en pacientes con pSS [16]

SINDROME DE SJOGREN Y ENFERMEDAD RENAL

Posibles mecanismos implicados en la fisiopatología de la enfermedad renal durante síndrome de Sjögren primario:

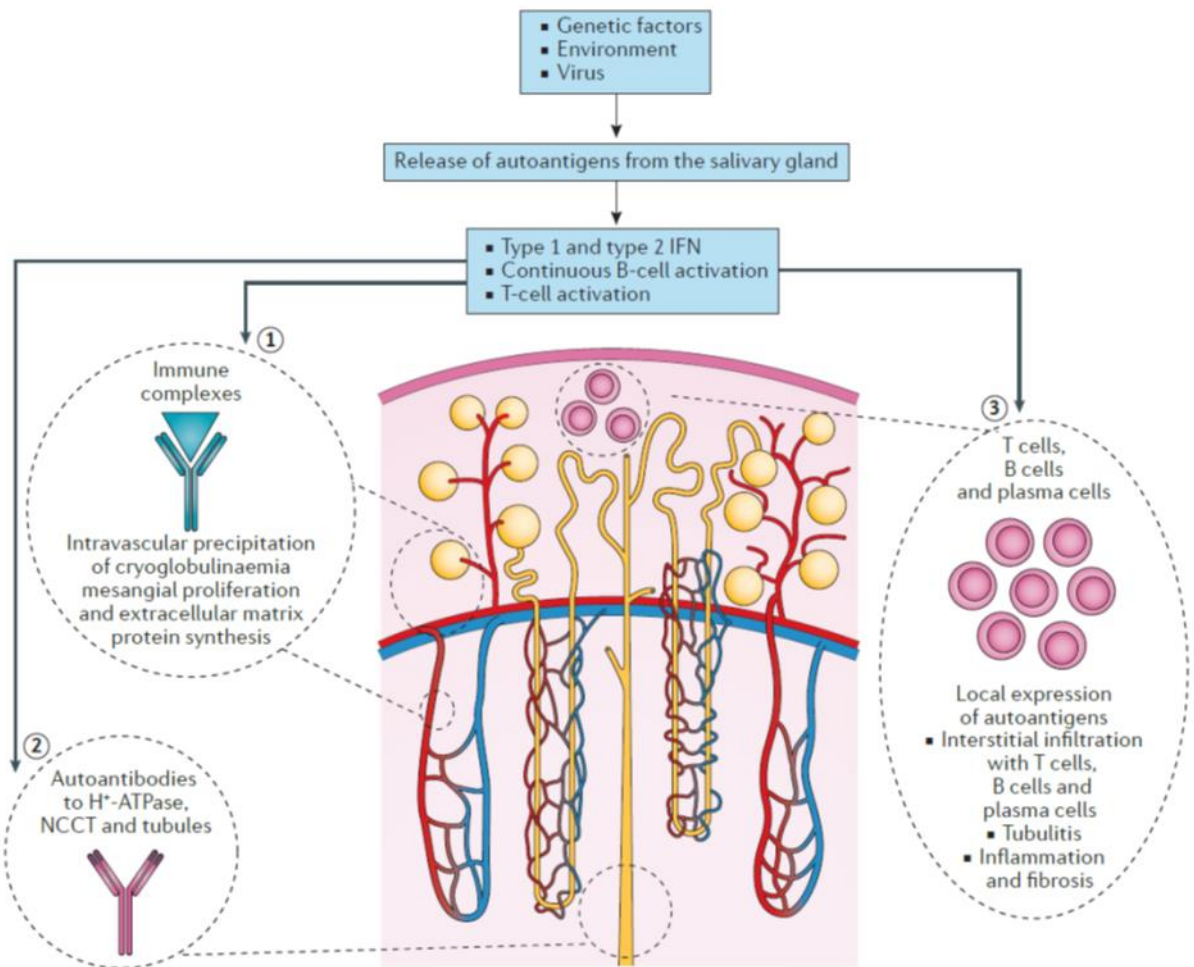


Figura 6. Posibles mecanismos implicados en la fisiopatología de la enfermedad renal durante síndrome de Sjögren primario. [10]

Los factores ambientales, genéticos y virus pueden contribuir a las lesiones epiteliales y liberación de Autoantígenos de las glándulas salivales (Figura 6). Estos eventos desencadenan la liberación de interferón de tipo 1 y tipo 2 (IFN) en individuos genéticamente susceptibles, así como la activación de células T que conducen a la

activación continua de células B y síntesis de autoanticuerpos. Complejos inmunes formados por autoantígenos y autoanticuerpos (1), autoanticuerpos solos (2) y células T activadas, células B, y las células plasmáticas (3) se pueden encontrar en la circulación del paciente. Los complejos inmunes pueden quedar atrapados dentro de los glomérulos donde pueden formar depósitos y precipitados y desencadenar la proliferación mesangial y síntesis de la matriz extracelular (correspondiente a glomerulonefritis membranoproliferativa secundaria a crioglobulinemia). Autoanticuerpos contra varios transportadores renales específicos en los conductos colectores distales quedan atrapados dentro del riñón, donde podrían desencadenar alteraciones electrolíticas y acidosis tubular renal distal. Además, las células T activadas, las células B y las células plasmáticas alcanzan el lintersticio renal que conduce al desarrollo de glomerulonefritis tubulointersticial. Estos dos últimos eventos pueden ser potenciados por la expresión local de autoantígenos dentro de los túbulos. La inflamación renal local contribuye a las lesiones tubulares, incluyendo tubulitis, y desencadena fibrosis intersticial renal y atrofia tubular que contribuye a la enfermedad renal crónica. NCCT, cotransportador de NaCl. [10]

Study	Country	Diagnostic criteria	Number of patients	Renal involvement % (n)
Goules et al. (2000) ²⁸	Greece	European-1993*	471	4.2 (20)
Skopouli et al. (2000) ⁷¹	Greece	At least 3 AECG criteria	261	11.0 (30)
Bossini et al. (2001) ³	Italy	European-1993*	60	27.0 (16)
García-Carrasco et al. (2002) ⁷²	Spain	European-1993*	400	6.0 (25)
Ramos-Casals et al. (2008) ⁷³	Spain	AECG or European-1993*	1010	5.0 (48)
Maripuri et al. (2009) ²¹	USA	AECG	7,276	0.3 (24)
Lin et al. (2010) ⁸	China	AECG	473	33.5 (192)
Seror et al. (2010) ¹³	Europe	AECG	96	14.58 (14)
Malladi et al. (2012) ⁶	International	AECG	886	1.0 (9)
Goules et al. (2013) ²⁵	Greece	AECG	715	4.9 (35 [‡])
Gottenberg et al. (2013) ¹⁴	France	AECG	395	2.8 (11)
Ramos-Casals et al. (2014) ⁷⁴	Spain	AECG	921	4.3 (40)
Baldini et al. (2014) ⁷	Italy	AECG and/or European-1993*	1115	1.7 (19)

Tabla 14. Prevalencia de afectación renal en pacientes con síndrome de Sjögren primario. [10]

FORMAS DE PRESENTACIÓN DE LA ENFERMEDAD RENAL:

La nefritis tubulointersticial (TIN) representa la enfermedad renal más frecuente que puede desarrollarse en el pSS; y resulta de la infiltración de linfocitos al intersticio, alrededor de los túbulos renales. La activación de células B policlonales puede consecuentemente inducir crioglobulinemia, y conducir a vasculitis sistémica y glomerulonefritis membranoproliferativa (MPGN): la segunda manifestación renal más común en el pSS. Como consecuencia de la activación crónica de células B autoinmunes, el linfoma no Hodgkin de células B representa la complicación más severa de pSS y afecta al 2–9% de los pacientes. El linfoma del tejido linfoideo asociado a la mucosa representa la forma más frecuente de linfoma que habitualmente afecta a las glándulas salivales, ganglios linfáticos, y más raramente al riñón.

Renal biopsy finding	Study	Diagnostic criteria	Positive biopsies/ total biopsies (%)
Tubulointerstitial nephritis	Bossini <i>et al.</i> (2001) ³	European–1993*	6/9 (66.0)
	Ren <i>et al.</i> (2008) ²²	AECG	33/41 (80.5)
	Maripuri <i>et al.</i> (2009) ²¹	AECG	17/24 (71.0)
	Lin <i>et al.</i> (2010) ⁸	AECG	21/61 (33.0)
	Goules <i>et al.</i> (2013) ²⁵	AECG	12/33 (33.0)
MPGN secondary to cryoglobulinaemia	Bossini <i>et al.</i> (2001) ³	European–1993*	1/9 (11.0)
	Ren <i>et al.</i> (2008) ²²	AECG	2/41 (4.9)
	Maripuri <i>et al.</i> (2009) ²¹	AECG	2/24 (8.0)
	Goules <i>et al.</i> (2013) ²⁵	AECG	10/33 (30.0)
Membranous nephropathy	Bossini <i>et al.</i> (2001) ³	European–1993*	1/9 (11.0%)
	Ren <i>et al.</i> (2008) ²²	AECG	1/41 (2.4%)
	Maripuri <i>et al.</i> (2009) ²¹	AECG	1/24 (4.0%)
	Lin <i>et al.</i> (2010) ⁸	AECG	10*/64 (15.6)
	Goules <i>et al.</i> (2013) ²⁵	AECG	2/33 (6.0)
IgA nephropathy	Bossini <i>et al.</i> (2001) ³	European–1993*	1/9 (11.0)
	Ren <i>et al.</i> (2008) ²²	AECG	3/41 (7.3)
	Goules <i>et al.</i> (2013) ²⁵	AECG	7/33 (21.0)
Focal segmental glomerulosclerosis	Ren <i>et al.</i> (2008) ²²	AECG	2/41 (4.9)
	Maripuri <i>et al.</i> (2009) ²¹	AECG	2/24 (8.0)
	Lin <i>et al.</i> (2010) ⁸	AECG	1/64 (1.5)
	Goules <i>et al.</i> (2013) ²⁵	AECG	1/33 (3.0)
Minimal change disease	Maripuri <i>et al.</i> (2009) ²¹	AECG	1/24 (4.0)
Unspecified proliferative glomerulonephritis	Lin <i>et al.</i> (2010) ⁸	AECG	25/64 (39.0)
	Goules <i>et al.</i> (2013) ²⁵	AECG	1/33 (3.0)
Crescentic glomerulonephritis	Dussol <i>et al.</i> (1994) ⁶⁶	European–1993*	Case report
	Kamachi <i>et al.</i> (1999) ⁶⁷	European–1993*	Case report
	Tatsumi <i>et al.</i> (2000) ⁶⁸	European–1993*	Case report
	Wang <i>et al.</i> (2011) ⁶⁹	AECG and enlarged AECG	Case report
	Guellec <i>et al.</i> (2015) ⁷⁰	AECG (5/7 patients)	N/A
Global glomerulosclerosis	Maripuri <i>et al.</i> (2009) ²¹	AECG and enlarged AECG	1/24 (4.0)

AECG, American–European Consensus Group; MPGN, membranoproliferative glomerulonephritis; N/A, not applicable. *European–1993 refers to the European criteria published by Vitali, C. *et al.* (1993)¹⁰. *Four of these patients also had tubulointerstitial nephritis.

Tabla 15. Hallazgos en biopsia renal en síndrome pSS . [10]

NEFRITIS TUBULOINTERSTICIAL

Las células inflamatorias que infiltran el tubulointersticio son usualmente células T y células B en misma proporción; y el infiltrado puede ser focal o difuso. Las células B son el tipo celular predominante en el 10% de los casos. La infiltración de células plasmáticas es también frecuente en TIN durante pSS (ocurre en más del 70% de los casos) y pueden ser el infiltrado celular predominante en 25% de los casos. [10]

CLINICA

La mayoría de los pacientes presenta manifestaciones clínicas directamente relacionadas a la infiltración de linfocitos, que promueven la fibrosis intersticial conduciendo a ERC. No obstante, los trastornos electrolíticos pueden ser el primer síntoma de enfermedad renal; siendo el objetivo de las lesiones tubulares más específicas, los segmentos más distales.

Si bien el score ESSDAI ayuda a evaluar la actividad de la enfermedad renal, no es preciso para describir TIN; sin embargo, TIN es usualmente asociada con baja actividad de la enfermedad contrariamente al compromiso glomerular proliferativo. No obstante, dado que la IRCT también ocurre en TIN, el seguimiento es mandatorio en estos pacientes. Los factores pronósticos para TIN no han sido identificados en la mayoría de las series [12], excepto la presencia de anticuerpos contra SSA (Ro) y SSB (La).

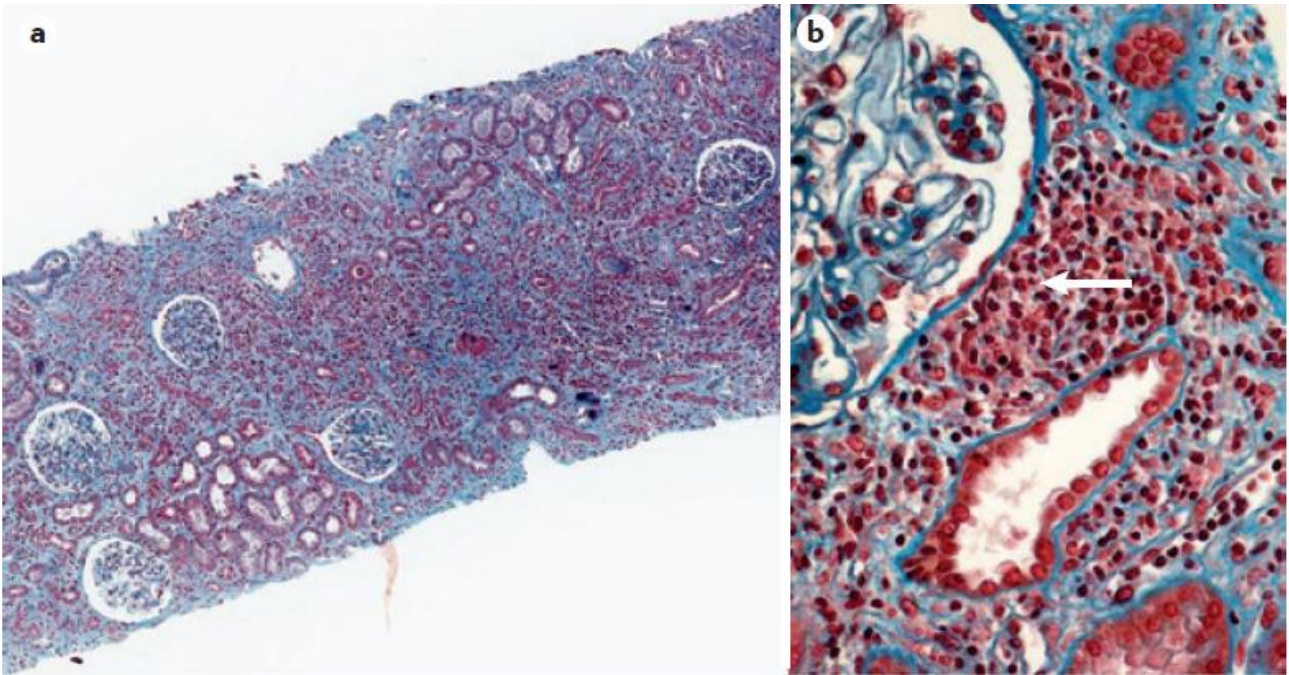


Figura 7. Presentación histológica típica de nefritis túbulo intersticial en pacientes con pSS. a) Tricromica de Masson en biopsia renal de paciente con síndrome de Sjogren primario y nefritis túbulo intersticial (x100). Atrofia tubular y fibrosis intersticial en más del 50% de la corteza renal. Glomerulos con estructura normal b) A mayor aumento (x 400) Infiltrado linfo-plasmocitario de células plasmáticas. La flecha indica una célula plasmática. [10]

DIAGNÓSTICOS DIFERENCIALES

Además de seguir los criterios diagnósticos que definen pSS, resulta imperiosa la búsqueda cuidadosa de síntomas extra-renales cuando a un paciente se le diagnostica TIN, puesto que aún no se han descrito lesiones renales específicas de SS. (Tabla16)

Tubulointerstitial nephritis

- Infection (pyelonephritis, tuberculosis, leptospirosis, hantavirus)
- Drugs (non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), β -lactam antibiotics, allopurinol)
- Sarcoidosis
- IgG4-associated disease
- Tubulointerstitial nephritis and uveitis syndrome
- Idiopathic
- Haemopathy (lymphoma, chronic or acute leukaemia)
- Toxin exposure (Chinese herbs)

Distal renal tubular acidosis (RTA) with hypokalaemia and hypercalciuria

- Idiopathic
- Inherited forms
- Genetic systemic diseases (Ehlers-Danlos disease, Marfan syndrome, hereditary elliptocytosis)
- Acquired metabolic diseases (hyperparathyroidism, hyperthyroidism)
- Autoimmune disorders (lupus erythematosus, primary biliary cirrhosis, autoimmune hepatitis, thyroiditis)
- Obstructive nephropathy
- Drugs (NSAIDs, analgesic nephropathy, lithium, amphotericin B, amiloride, ciclosporin)
- Toxin exposure (toluene, cyclamate)

Distal RTA with hyperkalaemia

- Diabetes mellitus
- Adrenal insufficiency
- Drugs (NSAIDs, cyclosporine, angiotensin-converting enzymes inhibitors or angiotensin receptor blockers, spironolactone, heparin, trimethoprim, amiloride, triamterene)
- Obstructive nephropathy
- Sickle cell disease

Proximal RTA (Fanconi syndrome)

- Myeloma or monoclonal gammopathy
- Drugs (tenofovir, ifosfamide, cisplatin, acetazolamide)
- Toxin exposure (lead, cadmium, mercury)
- Sarcoidosis
- Congenital metabolic diseases (Wilson disease, cystinosis, tyrosinaemia, mitochondrial cytopathies, osteopetrosis)
- Carbonic anhydrase deficiency

Membranoproliferative glomerulonephritis (MPGN) secondary to cryoglobulinaemia

- Lupus
- Virus infection (hepatitis C)
- Bacterial infection (endocarditis, shunt nephritis)
- Monoclonal gammopathy and/or lymphoma
- MPGN without cryoglobulinaemia (immune mediated)

MPGN without cryoglobulinaemia

- Virus infection (hepatitis B, hepatitis C, HIV)
- Bacterial infection (endocarditis, shunt nephritis endocarditis, mycobacteries, mycoplasma, *Coxiella burnetii*, *Brucella*, *Nocardia*, *Borrelia*)
- Idiopathic

pSS, primary Sjögren syndrome.

Tabla 16. Diagnostico diferencial de enfermedades renales específicas en pSS. [10]

ENFERMEDAD ASOCIADA A IgG4 (ER-IgG4)

La ER-IgG4 es una entidad recientemente descrita, de etiología y fisiopatología aún no aclaradas, caracterizada por compromiso fibrótico e infiltrado linfoplasmocitario con predominio de células IgG4+ en uno o varios órganos blanco, siendo los más comúnmente afectados el páncreas, los ganglios linfáticos y las glándulas salivales, pero con capacidad para afectar la mayor parte de estructuras de la anatomía, cursando en la mayoría de los casos con niveles séricos elevados de IgG4. [80]

La presentación inicial de la enfermedad puede ser muy inespecífica o sugerir otras enfermedades mucho más comunes. Incluso en algunas ocasiones la IgG4 puede ir acompañada de otros procesos inflamatorios tales como enfermedades autoinmunes, vasculitis sistémicas o procesos neoplásicos, pero aún se desconocen las bases fisiopatogénicas para tal asociación. [80] (Tabla 17)

Enfermedades reumatológicas	Enfermedades no reumatológicas	Malignidades y otras
Síndrome de Sjögren	Colangitis esclerosante	Linfomas (incluyendo tipo MALT)
Lupus eritematoso sistémico	Orbitopatía tiroidea	Enfermedad de Kikuchi-Fujimoto
Granulomatosis con poliangéitis	Tuberculosis	Enfermedad de Kimura
Arteritis de grandes vasos	Micosis invasivas	Enfermedad de Castleman
Sarcoidosis	Pancreatitis crónica de otras etiologías	Malignidades sólidas (en caso de manifestarse como masas aisladas o con apariencia de metástasis)
	Enfermedad pulmonar intersticial primaria o secundaria	

Tabla 17. Principales diagnósticos diferenciales de la ER-IgG4 [80]

La enfermedad asociada a IgG4 tiene muchas similitudes con la presentación del pSS, como la hipergammaglobulinemia, las glándulas salivales inflamadas y la hipocomplementemia. La enfermedad asociada a IgG4 afecta típicamente a hombres de más de 60 años y el patrón pseudo-tumoral de afectación de órganos no se ve típicamente en el pSS. [10]

Hallazgo	Sjögren	ER IgG4	p
Xeroftalmia (%)	93	32	< 0,001
Xerostomía (%)	87	37	< 0,001
Artralgia (%)	48	15	< 0,001
Neumonitis (%)	32	9,4	NS
Nefritis (%)	6	17	NS
Rinitis alérgica (%)	6	40	< 0,001
FR positivo (%)	87	26	< 0,001
Anti Ro/La (%)	99	1,6	< 0,001
IgE sérica (UI/dl)	15	307	< 0,001
IgG4 sérica (UI/dl)	23	697	< 0,001

Tabla 18. Diferencias clínicas y de laboratorio entre el síndrome de Sjögren y la ER-IgG4 NS: estadísticamente no significativo. [80]

No existe un criterio internacionalmente aceptado para de diagnóstico de la ER-IgG4. Ja-pón ha liderado la investigación y el conocimiento sobre la enfermedad, generando al me-nos 2 grupos de criterios diagnósticos (Tabla 19).

Criterios de Umehara et al. ¹²	Criterios de Okazaki et al. ^{48,49}
<i>Hallazgos clínicos altamente sugestivos</i> Edema simétrico de glándulas lacrimales, parótidas o submandibulares, pancreatitis autoinmune, seudotumor inflamatorio, fibrosis retroperitoneal, sospecha de enfermedad de Castleman	1. Agrandamiento o lesiones focales o difusas en uno o más órganos 2. Concentraciones séricas de IgG4 > 135 mg/dl 3. Histopatología
<i>Hallazgos de laboratorio altamente sugestivos</i> IgG4 > 135 mg/dl Células IgG4+ > 40% del total de células IgG+	a) Infiltrado linfocitario y plasmocítico con fibrosis, sin infiltrado neutrófilo b) Infiltrado de plasmocitos IgG4 positivos mayor de 10/cap o proporción de células IgG4/IgG > 40% c) Fibrosis estoriforme-remolino d) Flebitis obliterativa
<i>Hallazgos clínicos sugestivos</i> Edema unilateral de glándula lacrimal, parótida o submandibular, pseudotumor orbital, colangitis esclerosante, prostatitis, paquimeningitis hipertrófica, neumonitis intersticial, nefritis intersticial, alteración tiroidea, hipofisitis, aneurisma inflamatorio	Se realiza el diagnóstico con el cumplimiento de alguna de las siguientes combinaciones de criterios:
<i>Laboratorios sugestivos</i> Hipergammaglobulinemia no explicada, hipocomplementemia, hiper IgE o eosinofilia, adenopatías por medicina nuclear	• 1+2 • 1+3 (a+b) • 2+3 (a+b) • 3 (a+b+c+d)

Tabla 19. Dos grupos de criterio para el diagnóstico de ER-IgG4 [80]

Hoy en día, tanto la tiroiditis de Riedel (tiroiditis fibrosante) como el tumor de Küttner (au-mento de tamaño de glándulas submandibulares, con fibrosis), la enfermedad de Ormond (fibrosis retroperitoneal) y la de Mikulicz se clasifican dentro del espectro de ER-IgG4. La enfermedad de Mikulicz es el prototipo de afectación de órganos por esta entidad después del páncreas. [80]

El compromiso renal es más variado, describiéndose nefritis tubulointersticial, dolor por aumento de tamaño de los riñones, grados variables de hematuria y proteinuria o nefropatía obstructiva por fibrosis retroperitoneal. [80]

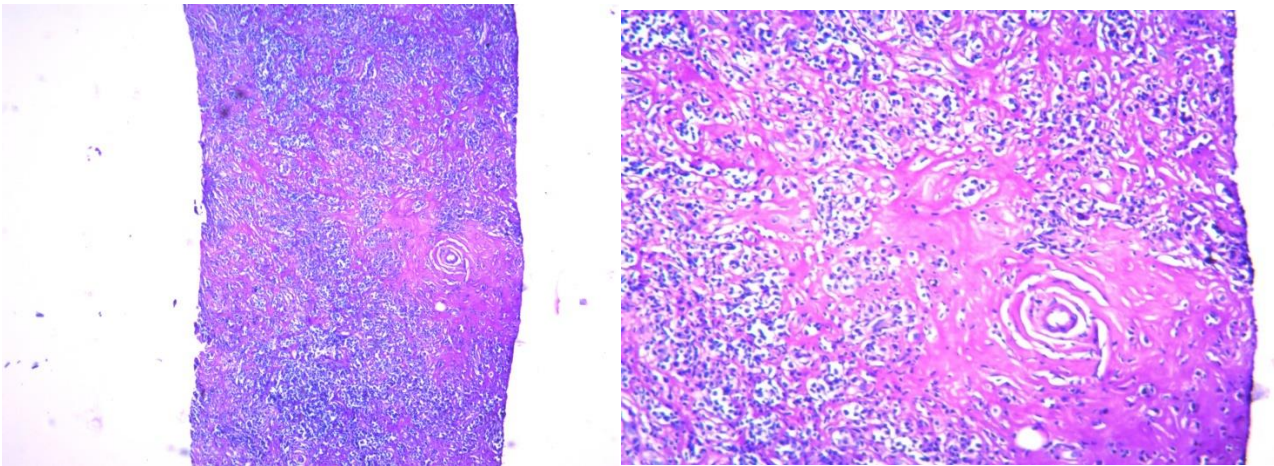


Figura 8: Tinción de PAS destaca marcada atenuación y destrucción tubular, con difusa infiltración linfoplasmocitaria mixta con fibrosis expansiva de patrón estoriforme.

SARCOIDOSIS

La sarcoidosis es una enfermedad autoinmune de origen desconocido caracterizada por la presencia de granulomas de células epitelioides no caseificantes en múltiples órganos (ganglios linfáticos, pulmones, bazo, hígado, piel y glándulas salivales y lagrimales). Aunque comparte con SS un amplio espectro de afectación multisistémica, algunas características sistémicas son más frecuentes en la sarcoidosis (adenopatía hiliar, uveítis, hipercalcemia, eritema nudoso), mientras que otras (fenómeno de Raynaud, acidosis renal tubular, polineuropatía, púrpura cutánea) son más frecuentes en SS primario. El análisis de los autoanticuerpos puede ser de gran utilidad, dado que el patrón inmunológico es claramente diferente en las 2 enfermedades: los pacientes con sarcoidosis suelen ser inmunonegativos, aunque en algunos casos se pueden detectar títulos bajos de ANA o FR; mientras que los anticuerpos anti-Ro / SS-A y anti-La / SS-B son negativos. Por lo tanto, en pacientes con sarcoidosis y autoanticuerpos positivos, debe sospecharse fuertemente la posibilidad de SS primario coexistente, y deben realizarse pruebas diagnósticas (examen ocular, gammagrafía parotídea y biopsia de glándulas salivales). [81]

La insuficiencia renal en la sarcoidosis se asocia, fundamentalmente, en su forma aguda a la hipercalcemia y en su presentación crónica a la nefrocalcinosis. La insuficiencia renal por nefritis intersticial granulomatosa (NIG) en ausencia de afectación sarcoidea extrarrenal es un cuadro clínico extremadamente raro. [81]

TINU

El síndrome de TINU es una entidad rara; más frecuente en edades infantiles y adolescentes, y en niñas más que en niños (proporción de 9:1 en algún estudio). Se define por la tríada: a) síndrome inflamatorio sistémico, con VSG elevada, aumento de inmunoglobulinas séricas, beta-2-microglobulina, anemia y anergia cutánea; b) nefropatía con proteinuria de tipo tubular proximal, glucosuria, leucocituria, y c) uveítis anterior bilateral que suele ser no granulomatosa. Los primeros signos y síntomas (astenia, pérdida de peso, vómitos, dolor abdominal, erupciones cutáneas, atralgias, fiebre, etc.) acostumbran a preceder en un mes a la tríada propia de la enfermedad. La etiología del síndrome de TINU es desconocida; en su etiopatogenia autoinmune desempeña un papel fundamental la

disfunción inmune de las células T. Se produce una reacción autoinmune, con presencia de receptores para IL-2 en los linfocitos del infiltrado que justificaría las lesiones tubulointersticiales renales y oculares. [82]

DISTURBIOS ELECTROLÍTICOS

RTA DISTAL

RTA distal (dRTA) es el disturbio electrolítico más comúnmente encontrado durante pSS e involucra a los conductos colectores y conectores. Varias enfermedades pueden causar dRTA, incluidas las formas de dRTA familiares y hereditarias. La hipokalemia puede ser el único indicador biológico; a veces sintomático con calambres musculares y parálisis periódicas. Otro síntoma clínico es la litiasis secundaria a hipercalciuria e hipocitraturia. Si la kalemia es normal o elevada, pSS no está generalmente involucrado y otras enfermedades o desencadenantes, como tóxicos (amilorida, NSAIDs, calcineurina inhibidores, amphotericina, litio o tolueno), nefropatía obstructiva, hiporeninemia, hipoaldosteronismo, e hiperparatiroidismo (hipercalciuria) son consideradas como causales de dRTA. (Tabla 16)

La afectación tubular, aunque frecuente, no siempre es clínicamente relevante a menos que la función tubular sea evaluada apropiadamente.

La RTA distal (dRTA) completa está caracterizada por acidosis metabólica con pH urinario matutino <5.5 y anion gap urinario positivo. La dRTA incompleta presenta niveles de bicarbonato sérico normales pero el Ph urinario cae <5.3 después de la carga de cloruro de amonio. La dRTA parcial puede ser solo diagnosticada después de una prueba de carga con cloruro de amonio.

Un estudio utilizó una prueba de privación de agua en pacientes con orina fresca de la mañana con osmolalidad urinaria por debajo del rango normal.[83] Un diagnóstico de acidosis tubular renal (RTA) se estableció frente a la acidosis metabólica, con un pH urinario de orina de la mañana > 5.5 y un gap aniónico urinario positivo. Cuando la acidosis metabólica estuvo ausente, pero el pH urinario de la mañana fue > 5.5 , se realizó una prueba de carga de cloruro de amonio oral. En casos donde el pH urinario no cayó a <5.3 , se confirmó diagnóstico de RTA. A través del uso de estas investigaciones sofisticadas, el 27% de los pacientes con SSp en este estudio demostró que tenía afectación renal. A pesar de

que el uso rutinario de este enfoque en la práctica clínica diaria no es factible, la concentración del bicarbonato sérico, el pH urinario matutino y la osmolalidad en orina fresca de la mañana son tests diagnósticos simples que deben usarse en la atención de ptes con pSS. [83]

ACIDOSIS TUBULAR PROXIMAL

Contrariamente al dRTA, la acidosis tubular proximal (o Sme de Fanconi) es raro durante pSS y afecta solo alrededor de 3-4% de los pacientes [84][85]. La acidosis con anion gap normal, fosforo sérico bajo, y acido urico bajo indica RTA proximal más que distal cuando se encuentran asociadas con pérdida de la función renal normal. [86] La glucosuria normoglucémica puede ser un marcador específico de RTA proximal [86]. La sintomatología clínica es infrecuente y puede incluir raquitismo, fractura de huesos y osteomalacia.[86] El diagnóstico diferencial deberá incluir todas aquellas causas detalladas en **Tabla 16**.

SINDROME DE GITELMAN ADQUIRIDO

Ha sido descrito en pacientes con TIN en pSS [87][88], asociándose a hipokalemia renal (hipokalemia con alta excreción de potasio, 20mmol/l) e hipomagnesemia asociada con hiperaldosteronismo 2° debido a contracción del volumen extracelular (aldosterona y renina elevadas, y alcalosis metabólica) con baja excreción de calcio.

SINDROME DE BARTTER ADQUIRIDO

Puede desarrollarse en pSS, pero ha sido reportado menos frecuentemente. Como el sme de Gitelman, el sme de Bartter se corresponde con hipokalemia renal con hiperaldosteronismo secundario debido a contracción del volumen extracelular por pérdida de sal. Contrariamente al sme de Gitelman, la contracción del volumen extracelular es más pronunciado y los pacientes presentan usualmente hipercalcemia. [89]

El compromiso glomerular por su parte no es frecuente en pacientes con pSS. De encontrarse presente, podría estar asociado con frecuencia con lupus eritematoso sistémico

o crioglobulinemia combinada. En este último caso, si bien el FAN+ aumenta la posibilidad de GN crioglobulinémica asociada a LES, el paciente con antiADN negativo, no reúne los criterios clínicos de LES.

GLOMERULONEFRITIS MEMBRANOPROLIFERATIVA

La enfermedad autoinmune subyacente mas frecuentemente asociada con crioglobulinemia no inducida por virus hepatitis C, es pSS. [72][90] La MPGN (tipo 1, con algunas especificidades histológicas [91]) se ha reportado que ocurre 2° a crioglobulinemia en 5 a 30% de los pacientes con SSp y enfermedad renal confirmada por biopsia [84][92] (Tabla 15). La MPGN se presenta con frecuencia con hipertensión, proteinuria en alto rango, hematuria y falla renal aguda en contexto de sme nefritico, y glomerulonefritis rápidamente progresiva [90].

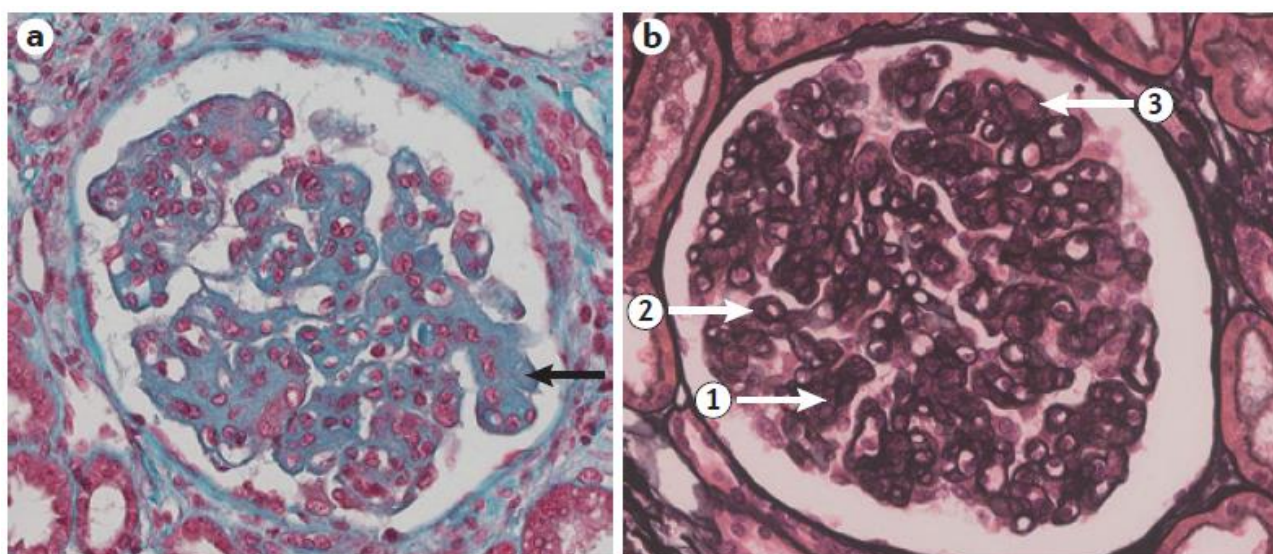


Figura 9. Presentacion histológica típica de GNMP secundaria a crioglobulinemia en paciente con pSS. [10]

a) Tricromica de Masson en biopsia renal de paciente con síndrome de Sjogren primario y glomerulonefritis membranoproliferativa (MPGN) secundaria a crioglobulinemia. Proliferacion y severa expansión de matriz mesangial (tinción en azul). Las paredes engrosadas denotan depósitos de crioprecipitado de inmunoglobulinas dentro de las

paredes capilares. b) Tinción de Marinozzi en biopsia renal de paciente con pSS y MPGN secundaria a crioglobulinemia. La flecha 1 muestra proliferación mesangial, la flecha 2 indica doble contorno, y la flecha 3 indica inmunoglobulinas crioprecipitadas. El glomérulo muestra severa expansión (depósitos en negro) así como proliferación mesangial y endocapilar y crioprecipitados de las paredes capilares. Los dobles contornos son más fáciles de reconocer usando tinción de Marinozzi, en vez de tricrómica de Masson.

FISIOPATOLOGÍA:

Esta glomerulopatía es parte de un nuevo grupo de MPGN [93] mediada por complejos inmunes que están compuestos por Igs (IgG, IgM, IgA, κ and λ chains) y fracciones del complemento (C3, C1q) y no de C3 exclusivamente como se ha visto en MPGN mediada por complemento. La hipergammaglobulinemia y la formación sérica de complejos inmunes son un hallazgo clave de pSS. Estos complejos inmunes estimulan las células B que expresan la región cristalizante del fragmento (Fc) de la IgG que se complementa con factor reumatoideo [94]. El factor reumatoideo puede precipitar con complejos inmunes para formar crioglobulinemia tipo 2 y 3, y estimular de forma crónica las células B, desencadenando gamapatía monoclonal y linfoma. [16].

El depósito de estos complejos inmunes como crioglobulinas en el glomérulo activan la cascada clásica que desencadenan injuria en el mesangio y en el espacio subendotelial, seguido por una fase de inflamación y reparación [93]. En algunos casos, solo la glomerulonefritis proliferativa como resultado de estos complejos inmunes se presenta en pacientes con pSS cuando la crioglobulinemia no está presente en suero [85].

HISTOLOGÍA RENAL

Los depósitos de crioglobulinemia ocurren mayormente en el mesangio y en el espacio subendotelial. Con excepción de la localización intravascular del precipitado por inmunofluorescencia, la MPGN secundaria a la crioglobulinemia se presenta con las características típicas de la MPGN sin crioglobulinemia: proliferación y expansión mesangial, engrosamiento de la membrana basal glomerular y formación de dobles contornos (**Figura 9**).

Entre las peculiaridades se destacan los trombos compuestos de IgM e IgG que se ven típicamente en los capilares glomerulares y corresponden a la crioglobulinemia [91]; la particularidad de estos precipitados radica en su organización de microtúbulos, que puede visualizarse por microscopía electrónica. Otras características histológicas típicas de MPGN secundaria a la crioglobulinemia incluyen la lobulación del flóculo debido a la proliferación mesangial, la infiltración del flóculo por monocitos y linfocitos T, y la infiltración perivascular de monocitos y linfocitos CD8 + [91]. La proliferación extracapilar no es frecuente, pero generalmente se observan vasculitis de vasos pequeños y medianos y trombos intravasculares del crioprecipitado [91].

DIAGNÓSTICOS DIFERENCIALES:

LES y otras causas de crioglobulinemia son diagnósticos diferenciales de GNMP inmuno mediada, entre las que se incluyen infección crónica (endocarditis y 'shunt' nephritis), infección viral (hepatitis C o B), y gammapatía monoclonal. Con excepción de la infiltración tubulointersticial frecuente con células linfocitarias y plasmáticas, y la presencia de crioprecipitado intravascular, no existen hallazgos típicos de GNMP por crioglobulinemia en pSS.

ESTUDIO CRYOVAS

Entre los 242 casos de vasculitis crioglobulinémica mixta (VCM), incluidos en el estudio CryoVas mencionado anteriormente, se identificaron 80 pacientes con MCGN no infecciosa probada por biopsia. La GN membranoproliferativa fue el patrón histológico predominante, observado en el 89,6% de los casos. [95]

Las lesiones renales se observan principalmente en asociación con manifestaciones sistémicas, aunque en ocasiones pueden ser aisladas. En este estudio, la crioglobulinemia mixta tipo II y la disminución combinada de los niveles de C4 y C3 se asociaron con la aparición de enfermedad renal, a diferencia de la afectación de la piel y los nervios periféricos. La discrepancia entre las manifestaciones relacionadas con vasculitis y las relacionadas con inmunocomplejo, probablemente se deba a diferentes mecanismos fisiopatológicos, según lo señalado por Reininger et al. quien mostró que las actividades de crioglobulina y factor reumatoide eran ambas cruciales para la afectación de la piel, mientras que solo la actividad de crioglobulina era necesaria para la lesión renal.[95] Las características basales de los pacientes incluidos en el estudio se detallan en la siguiente tabla (**Tabla 20**):

Characteristic	All patients (n=230)	Kidney (+) MCV (n=80)	Kidney (-) MCV (n=150)	P Value	Multivariate analysis OR (95% CI)	P Value
Epidemiologic data						
Age at diagnosis (years), mean \pm SD	62.3 \pm 14.7	62.6 \pm 14.1	62.1 \pm 15	0.83		
Women, n (%)	158 (68.7)	50 (62.5)	108 (72)	0.14		
Causes						
Autoimmune disorders, n (%)	68 (29.6)	18 (22.5)	50 (33.3)	0.09		
Hematologic malignancies, n (%)	53 (23)	23 (28.7)	30 (20)	0.14		
Essential MCV, n (%)	109 (47.4)	39 (48.8)	70 (46.7)	0.76		
Extrarenal manifestations						
Skin lesions, n (%)	188 (81.7)	57 (71.3)	131 (87.3)	<0.013	0.26 (0.10 to 0.64)	<0.01
Purpura, n (%)	170 (73.9)	55 (68.8)	115 (76.7)	0.19		
Acrocyanosis, n (%)	58 (25.2)	14 (17.5)	44 (29.3)	0.05		
Ulcers, n (%)	37 (16.1)	6 (7.5)	31 (20.7)	0.01		
Necrosis, n (%)	30 (13)	1 (1.3)	29 (19.3)	<0.01		
Peripheral neuropathy, n (%)	118 (51.3)	34 (42.5)	84 (56)	0.05	0.32 (0.15 to 0.68)	<0.01
Sensorimotor, n (%)	71 (60.2)	12 (35.3)	59 (70.2)	<0.01		
Arthralgias/Arthritis, n (%)	88 (38.3)	28 (35)	60 (40)	0.46		
Gut vasculitis, n (%)	12 (5.2)	9 (11.3)	3 (2)	<0.01		
Lung involvement, n (%)	6 (2.6)	4 (5)	2 (1.3)	0.12		
CNS involvement, n (%)	6 (2.6)	1 (1.3)	5 (3.3)	0.36		
Biologic features						
Type II MC, n (%)	194 (89)	75 (97.4)	119 (84.4)	0.01	24.49.2 (2.87 to 209.08)	0.01
Combined decreased of C3 and C4 levels, n (%)	41 (21.5)	29 (41.4)	12 (9.9)	<0.001	8.51 (3.49 to 20.760)	<0.001
Isolated decrease of C4 level, n (%)	103 (53.9)	28 (40)	75 (62)	<0.01		

Twelve patients with potential renal injury were initially included in the CryoVas survey, but not in the present study because of the absence of kidney biopsy. CNS, central nervous system; MC, mixed cryoglobulinemia; OR, odds ratio; 95% CI, 95% confidence interval.

Tabla 20 Características basales clínicas, biológicas y demográficas de los pacientes incluidos en el estudio [95]

La relación mujer a hombre fue de 5:3. La edad media al diagnóstico fue de 62,6 \pm 14,1 años. La crioglobulinemia mixta fue secundaria a síndrome de Sjögren primario (pSS) en 18 casos (22.5%), y con malignidad hematológica en 23 casos (28.7%), incluyendo linfoma no Hodgking de células B (n = 17, incluyendo linfoma de zona marginal en siete pacientes, linfoma no Hodgkin de células B de bajo grado en seis pacientes, linfoma de células del manto en dos pacientes y otros linfomas no Hodgkin de linfocitos B en dos pacientes), macroglobulinemia de Waldenström (n = 5) y mieloma múltiple (n = 1). Ocho de los pacientes con neoplasia hematológica también tenían antecedentes de pSS. La frecuencia general de pSS fue del 32,5%. Los 39 pacientes restantes (48.8%) fueron clasificados como crioglobulinemia mixta esencial. [95] (Tabla 20)

Sesenta y un pacientes (76,3%) tenían afectación renal en el diagnóstico de VCM, mientras que el retraso medio entre el diagnóstico y la enfermedad renal fue de 43 meses (rango 12-156), en el resto de los casos. [95]

Characteristic	Kidney (+) MCV	Essential MCV	primary Sjögren Syndrome	Hematologic Malignancy	P Value
Clinical and biologic parameters	n=80	n=39	n=18	n=23	
Hypertension, n (%)	58 (85.3)	31 (88.6)	11 (78.6)	16 (84.2)	0.66
Proteinuria, mean±SD	3.5±3	3.7±3.7	3.4±1.7	3.1±2.2	0.80
≥ 1 g/d, n (%)	67 (84.8)	31 (79.5)	17 (100)	19 (82.6)	0.14
≥ 3 g/d, n (%)	39 (49.4)	20 (51.3)	10 (58.8)	9 (39.1)	0.44
Hematuria, n (%)	76 (97.4)	38 (97.4)	15 (93.8)	23 (100)	0.48
eGFR, mean±SD	39.5±20.4	38.5±22.5	37.9±17.9	42.2±18.9	0.56
<60 ml/min per 1.73 m ² , n (%)	65 (82.3)	33 (84.6)	15 (88.2)	17 (73.9)	0.44
<30 ml/min per 1.73 m ² , n (%)	30 (38)	17 (43.6)	6 (35.3)	7 (30.4)	0.29
Dialysis, n (%)	4 (5.1)	2 (5.1)	0 (0)	2 (8.7)	0.46
Renal histopathologic lesions	n=67	n=29	n=17	n=21	
Glomerular lesions					
MPGN, n (%)	62 (92.5)	27 (93.1)	16 (94.1)	19 (90.5)	0.90
Mesangial proliferative GN, n (%)	5 (7.5)	2 (6.9)	1 (5.9)	2 (9.5)	0.90
Intraluminal thrombi, n (%)	32 (47.8)	11 (37.9)	13 (76.5)	8 (38.1)	0.02
Crescentic extracapillary proliferation	9 (13.4)	6 (20.7)	1 (5.9)	2 (9.5)	0.30
Lobular pattern	10 (14.9)	6 (20.7)	3 (17.6)	1 (4.8)	0.80
Vascular lesions					
Acute vasculitis	12 (17.9)	5 (17.2)	4 (23.5)	3 (14.3)	0.76
Arteriolosclerosis	24 (35.8)	11 (37.9)	3 (17.6)	10 (47.6)	0.15
Arteriosclerosis	35 (62.5)	15 (65.2)	6 (42.9)	6 (42.9)	0.18
Tubulointerstitial lesions					
Interstitial fibrosis	41 (61.2)	20 (69.0)	11 (64.7)	10 (47.6)	0.29
Moderate-to-severe	13 (20.3)	7 (24.1)	4 (23.5)	2 (9.5)	0.10
Acute tubular necrosis	21 (31.3)	11 (37.9)	4 (23.5)	6 (28.6)	0.56
Interstitial inflammatory infiltration	38 (56.7)	17 (58.6)	9 (52.9)	12 (57.1)	0.93
Lymphoid nodules	16 (23.9)	7 (24.1)	5 (29.4)	4 (19.0)	0.76

MCV, mixed cryoglobulinemia vasculitis; MPGN, membranoproliferative GN.

Tabla 21 Características histopatológicas y manifestaciones renales. [95]

Como se muestra en la **Tabla 21**, el 97.4% de los pacientes tenían hematuria microscópica, 85.3% tenía hipertensión y 84.8% tenía proteinuria mayor o igual a 1 g / d. El nivel medio de proteinuria fue de 3.563 g/día y el 49.4% de los pacientes tenían proteinuria de rango nefrótico. La disfunción renal (TFGe, 60 ml / min por 1.73 m²) se observó en el 82,3% de los pacientes en el momento del diagnóstico, con una TFGe media de 39,56 ml / min por 1,73 m², y cuatro pacientes (5.1%) requirieron diálisis. No se observaron diferencias en los parámetros renales al inicio de acuerdo con la etiología subyacente.[95]

En comparación con los pacientes sin afectación renal, los pacientes con MCGN no infecciosa tenían con más frecuencia crioglobulinemia mixta tipo II (97.4% versus 84.4%), con un componente k IgM monoclonal en el 81% de los casos, k IgG monoclonal en 9.5%, y una IgG I monoclonal en 3.2%. Cinco pacientes (6.3%) tenían un componente biclonal que mezclaba IgM k e IgG I monoclonal en cuatro pacientes, e IgM I e IgG I en un paciente. Casi el 19% de los pacientes tenían niveles normales de C4 en el momento del diagnóstico, el 40% de los pacientes tenían una disminución aislada de C4 con nivel normal de C3, y el 41.4% tuvo una disminución combinada de niveles de C4 y C3. Por análisis multivariante, la crioglobulinemia mixta tipo II y la disminución combinada de los niveles de C3 y C4 fueron

cada uno independientemente asociado con daño renal. [95]

NEFROPATÍA MEMBRANOSA

Por biopsia renal se ha identificado nefropatía membranosa en <10% de los pacientes con cuidadosa exclusión de lupus eritematoso (**Tabla 15**); no obstante, faltan pruebas para concluir que la nefropatía membranosa puede ser secundaria a pSS. [10]

Recientemente, se han conocido más allá de las ampliamente conocidas PLA2R y THSD7A relacionadas a la GPM primaria, múltiples proteínas/antígenos diana en NM; entre ellas se incluyen exostosina 1/exostosina 2 (EXT1/ EXT2), proteína 1 similar al crecimiento epidérmico neural (NELL1), semaforina 3B (SEMA3B), protocadherina 7 (PCDH7) y molécula de adhesión de células neurales 1 (NCAM1). Algunos de estos antígenos están presentes en el contexto de la NM primaria; algunos en NM secundaria y algunos en ambos, lo que difumina las líneas entre la NM primaria y la secundaria. Cada nueva NM asociada a proteína/antígeno es una enfermedad específica que da como resultado el patrón común de lesión de NM caracterizado por MBG engrosada con o sin picos o agujeros en microscopía óptica, IgG granular con o sin C3 en microscopía de inmunofluorescencia y depósitos electrodensos subepiteliales en microscopía electrónica. [96]

En particular la NM asociado a EXT1 / EXT2 ocurre a una edad más temprana y es más común en mujeres (4:1). Más importante aún, la nefropatía asociada a EXT1 / EXT2 se asocia con una enfermedad autoinmune subyacente como el lupus eritematoso sistémico y la enfermedad mixta del tejido conectivo. En casos raros sin enfermedad autoinmune conocida, la nefropatía asociada a EXT1 / EXT2 puede de hecho ser un marcador para el desarrollo de una enfermedad autoinmune subsecuente. La nefropatía asociada a EXT1 / EXT2 no muestra una asociación temporal con malignidad, infección o fármacos. [96]

Los hallazgos de la biopsia renal en NM asociados a EXT1 / EXT2 son únicos porque un componente proliferativo puede estar presente en un subconjunto de NM de lupus (LMN) positivos para EXT1 / EXT2; la microscopía de inmunofluorescencia a menudo muestra un patrón completo de tinción con IgG, IgM, IgA, C1q y C3 con IgG1 que representa la subclase de IgG dominante, y la microscopía electrónica que muestra depósitos electrodensos

subepiteliales, mesangiales y, a veces, subendoteliales. Cabe señalar que la tinción EXT1 / EXT2 ocurre solo a lo largo de la MBG y que no hay tinción mesangial EXT1 / EXT2 en LMN EXT1 / EXT2 - positivas, aunque también estén presentes depósitos mesangiales. [96]

Se requieren, no obstante, más estudios para determinar la patogenia, la respuesta al tratamiento y los resultados a largo plazo de estas nuevas enfermedades específicas.

Otras enfermedades glomerulares han sido descritas en pacientes con pSS como nefropatía IgA (1–22%), glomeruloesclerosis focal y segmentaria (FSGS, 1–8%), y enfermedad de cambios mínimos (2–4%) (**Tabla 15**). Glomerulonefritis proliferativa no específica ha sido también identificada, pudiendo representar una forma menor de MPGN con proliferación mesangial, pero sin la organización lobular típica o doble contornos observados en pacientes con enfermedad por complejos inmunes sin crioglobulinemia. Algunos casos reportados de anticuerpos citoplasmático anti neutrofilo (ANCA) asociados a glomerulopatías crescènticas han sido también descritas, incluyendo una serie de 7 pacientes con vasculitis ANCA y pSS. ANCA sericos son prevalentes en 6-17% de los pacientes con pSS, pero la mayoría de los pacientes no desarrollará vasculitis ANCA. Sin embargo, la mayoría de estas glomerulopatías descritas pueden ser inmuno mediadas con autoanticuerpos o complejos inmunes. [10]

LINFOMA RENAL

Si bien el linfoma ocurre en más del 10% de los pacientes con pSS, solo existen reportes ocasionales de pacientes con pSS y linfoma renal. La localización renal de linfoma de tejido linfoideo asociado a mucosa es extremadamente rara en pacientes con pSS. Los pacientes usualmente se presentan con una masa renal, y el diagnóstico se confirma por biopsia renal. [10]

PRONÓSTICO

De acuerdo con lo descrito, la afectación renal ha sido bien documentada en pSS. En grandes series, la aparición de la nefritis intersticial varía de 12% a 48%, pero esta entidad evolucionaría lentamente con un curso bastante benigno. En contraste, la GN clínica se ha

descrito en pocos casos en la literatura. Sin embargo, la enfermedad renal grave en SS primario, que requiere la biopsia de riñón, es relativamente rara. El pronóstico y el resultado en estos pacientes no han sido suficientemente estudiados. [8]

En este sentido, destaca en 2012, el estudio de una cohorte de 715 pacientes que habiendo cumplido con los Criterios del American-European Consensus Group para pSS (16), se identificaron aquellos con afectación renal clínicamente significativa; ya sea por nefritis intersticial o GN, definida por uno o más de los siguientes criterios [8]:

1. Baja osmolaridad específica (1.010) después de la privación de agua junto con pH alcalino en la orina (7) durante 6 meses con o sin hipopotasemia.
2. Cólicos renales con hallazgos de nefrolitiasis o nefrocalcinosis
3. Síndrome de Fanconi no asociado con ninguna causa conocida.
4. Niveles elevados de creatinina sérica (1,6 mg / dl) o aclaramiento de creatinina reducido (50 ml / minuto), de acuerdo con la ecuación de Cockcroft-Gault.
5. Proteinuria > 500 mg / 24 horas durante > 3 meses.
6. Sedimento activo de orina (> 10 glóbulos rojos por campo de alta potencia o cilindros de glóbulos rojos).
7. Biopsia de riñón con características histológicas compatibles con GN, nefritis intersticial, o ambos.

Resultados clínicos en pacientes con pSS con compromiso renal:

Treinta y cinco pacientes con SS primario (4.9%) tenían compromiso renal clínicamente significativo, lo que representa un tiempo de seguimiento acumulado después del diagnóstico renal de 252.2 años-persona (TABLA 21). Todos los pacientes fueron mujeres, siendo la mediana de edad al entrar de 52 años (rango 25-76 años), y la duración media de la enfermedad fue 11 años (interquartile range 8 -18 años). 17 pacientes (48,6%) tenían glomerulonefritis (GN) sola y 13 pacientes (37,1%) tenían nefritis intersticial sola [145]: 5 pacientes (14,3%) desarrollaron ambas entidades y fueron contadas en el grupo con GN. 2 de los 35 pacientes con pSS y enfermedad renal se rehusaron a realizar biopsia renal. De

los 22 pacientes con GN, los hallazgos en la PBR en 21 incluyo GNMP (10 pacientes), GN mesangial (7 pacientes), GNM (2 pacientes), GN proliferativa (1 paciente), y GEFyS (1 paciente).

Nueve pacientes murieron (25,7%), 11 desarrollaron IRC (incluyendo 4 que requirieron hemodiálisis crónica) (31,4%) y 9 desarrollaron linfoma no Hogkin's (25,7%). La tasa de supervivencia general a 5 años fue del 85%. El análisis de Kaplan-Meier mostró una supervivencia reducida estadísticamente significativa en pacientes con SS primaria con compromiso renal en comparación con aquellos sin compromiso renal ($P < 0,0001$ por prueba de log rank), con pacientes con GN que muestran un aumento de la mortalidad. Ocho de 9 muertes reportadas (89%) y 8 de 9 linfomas (89%) se observaron en pacientes con GN. [8]

El pronóstico a largo plazo varía para los pacientes con SS primario que tienen compromiso renal clínicamente significativo. Los pacientes con nefritis intersticial muestran un pronóstico favorable, mientras que los pacientes con GN tienen un alto riesgo de desarrollar linfoma y tienen una mala supervivencia.

Del estudio descripto, se desprenden además observaciones interesantes respecto de la comparación de los hallazgos clínicos, inmunológicos y de laboratorio entre GN y nefritis tubulo intersticial:

*GN se desarrolló tardíamente en el curso de la enfermedad comparado con la nefritis intersticial (mean SD disease duration 7.08 +- 5.28 years versus 2.75 +- 3.33 years; $P = 0.008$).

*El perfil de autoanticuerpos no fue estadísticamente diferente entre pacientes con manifestaciones glandulares y extraglandulares.

*Las manifestaciones relacionadas con complejos inmunes como púrpura y neuropatía periférica ocurren con una frecuencia similar en los 2 grupos.

*Los niveles bajos de C3 en suero y las crioglobulinas monoclonales mixtas de tipo II o tipo III se detectaron con mayor frecuencia en pacientes con GN en comparación con pacientes con nefritis intersticial ($P 0.013$ para ambos). Se destaca que 8 de 22 pacientes con GN,

tuvieron mediciones previas de crioglobulinas 1–10 años antes del inicio de la enfermedad renal, y 5 de ellas fueron positivas.

*La mayoría de los pacientes con SS primario con GN tenía niveles bajos de C4 en suero y Crioglobulinemia, principalmente de tipo II IgM.

*Tasas estadísticamente significativas más altas de sedimento urinario activo y proteinuria en pacientes con GN en comparación con pacientes con nefritis intersticial (P 0.0001 para ambos).[8]

Patient/ age†	Primary SS disease duration, years‡	Type of renal involvement	Renal disease duration, years§	Death	Hemodialysis	CRF	Lymphoma
1/56	8.3	IN	0	+	-	+	-
2/76	21	IN	21	-	-	-	-
3/43	22	IN	22	-	+	+	-
4/68	13	IN	13	-	-	-	-
5/28	0	IN	0	-	-	+	+
6/42	8	IN	2	-	-	-	-
7/41	18	IN	12	-	-	-	-
8/55	3.5	IN	0	-	-	+	-
9/36	6	IN	6	-	-	+	-
10/48	25	IN	25	-	+	+	-
11/64	11	MP GN	6	+	-	-	+
12/50	12	MS GN	2	-	-	-	-
13/60	8	MP GN	0	-	+	+	-
14/50	18	MP GN	2	+	-	-	-
15/66	28	MS GN	26	+	-	+	-
16/44	5	MS GN	4	+	-	-	+
17/68	15	MS GN	13	-	-	-	-
19/53	17	IN, GN	3	+	+	+	+
20/74	27	IN, MP GN	13	+	-	-	+
21/52	19	IN	10.5	-	-	-	-
22/50	1.5	IN	0	-	-	+	-
23/74	8	IN	6	-	-	-	-
24/53	10	MS GN	5	-	-	-	-
25/75	15	MP GN	11	+	-	-	-
26/38	11	MP GN	6	-	-	-	-
27/42	7	MP GN	0	-	-	-	+
28/39	10	MP GN	0.5	-	-	-	-
29/25	4.5	MP GN	4	-	-	-	-
30/42	12	MP GN	0	-	-	-	+
31/75	31	IN, MS GN	23	-	-	-	-
32/55	14	IN, MS GN	2.5	+	-	-	+
33/43	15	IN, proliferative GN	0	-	-	+	-
34/39	2	FSGS	0.25	-	-	-	+
35/59	8	Membranous GN	6	-	-	-	-
36/65	8	Membranous GN	7.5	-	-	-	-

* Adapted, with permission, from ref. 11. IN = interstitial nephritis; MP = membranoproliferative; GN = glomerulonephritis; MS = mesangial; FSGS = focal segmental glomerulosclerosis.

† Patients 1–20 are numbered according to the list of 20 patients with primary Sjögren’s syndrome (SS) with severe renal involvement published in 2000 (see ref. 11). Patient 18 was lost during followup and excluded from the present study due to insufficient data. Age refers to age at the time of the last followup visit or the appearance of any clinical outcome according to the following clinical importance, when the same patient has experienced 2 different clinical outcomes: death > hemodialysis > chronic renal failure (CRF) > lymphoma.

‡ Time from appearance of the first primary SS sign or symptom until the last followup visit or the appearance of any clinical outcome.

§ Time from appearance of the first sign or symptom of the renal disease that led to renal biopsy until the last followup visit or the appearance of any clinical outcome.

Tabla 22. Resultados en pacientes con SSp con compromiso renal clínicamente significativo. [8]

En términos generales, respecto a SSp como enfermedad sistémica, según el estudio realizado por F, Skopouli, J. Ioannidis, et al. [97] en relación con la evolución del perfil

clínico y de laboratorio, así como del impacto en la morbimortalidad del SSp, en una cohorte de 261 pacientes con seguimiento longitudinal: las manifestaciones glandulares del síndrome suelen estar presentes en el momento del diagnóstico; la presencia de púrpura, hipocomplementemia y crioglobulinemia monoclonal mixta fueron los predictores más fuertes de trastornos linfoproliferativos, glomerulonefritis y muerte. El riesgo de desarrollar secuelas sistémicas graves en ausencia de estos factores es mínimo. Finalmente, la mayoría de los pacientes con SSp, en ausencia de factores de riesgo, tienen una tasa de mortalidad igual a la de la población general.[97]

TRATAMIENTO

Los pacientes con SS pueden presentar un amplio espectro de enfermedad; desde el síndrome sicca hasta manifestaciones sistémicas (afectación extraglandular); y la enfermedad puede complicarse aún más por linfomas.

En la actualidad, no existe cura para el SS primario, y ninguna terapia previene la progresión de la enfermedad. El enfoque terapéutico clásico se basa en el tratamiento sintomático de las manifestaciones glandulares; y la terapia sistémica adaptada al órgano involucrado y gravedad del compromiso orgánico.

Hasta hace poco, la terapia basada en la evidencia para el síndrome de Sjögren era dirigido en gran medida al tratamiento de las características sicca. Desde 2007, la evaluación de resultados de pacientes con SS en los ensayos clínicos se basó principalmente en la evaluación de criterios centrados en el paciente; esto sin dudas, determinó la necesidad de aplicar medidas válidas capaces de medir la actividad sistémica.

Si bien como parte de la terapia sistémica se incluyen la hidroxiquina, glucocorticoides y agentes inmunosupresores, no hay ensayos controlados en síndrome de Sjogren primario ni una guía para su uso. En contraste, la cantidad y la calidad de la evidencia sobre los agentes biológicos son mayores, con resultados prometedores. [4]

TERAPIA ADAPTADA A ESCENARIOS CLÍNICOS MANEJO DE LA AFECTACIÓN SISTÉMICA

Como regla general, el manejo de las características extraglandulares en el SS primario debe ser específico de cada órgano, utilizando principalmente corticosteroides y agentes inmunosupresores. (Figura 10)

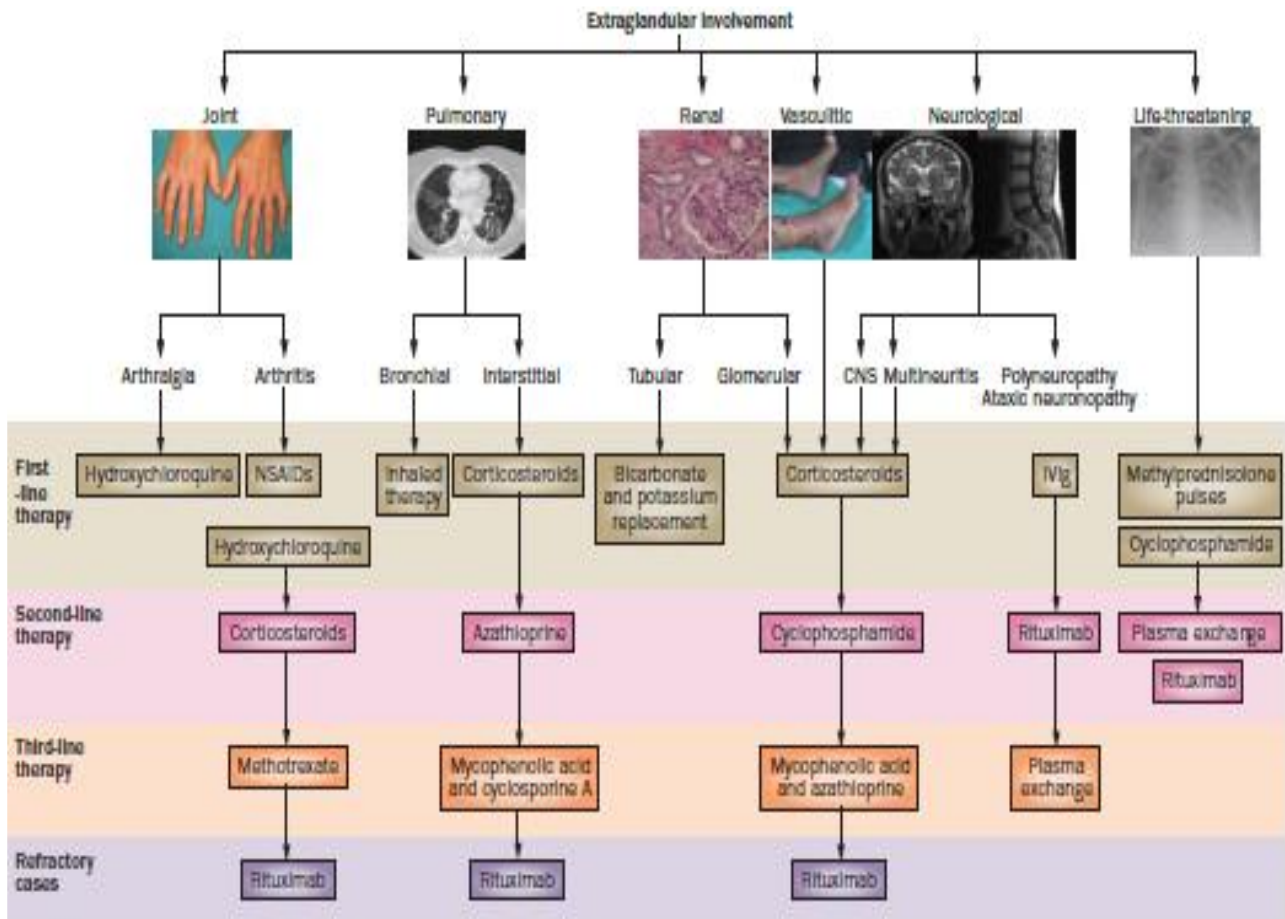


Figura 10. Algoritmo terapéutico propuesto para el tratamiento de las principales manifestaciones extraglandulares de SS. Abreviaturas: SNC, sistema nervioso central; IVIg, inmunoglobulina intravenosa; SS, síndrome de Sjögren [11]

Los datos disponibles para el tratamiento de los síntomas extraglandulares de SS provienen de estudios no analíticos, como series retrospectivas o informes de casos (nivel de evidencia 3) que representan el menor grado de recomendación (grado D) según la clasificación de Harbor y Miller. Los corticosteroides deben usarse con la dosis mínima y el tiempo necesario. Por su parte, los estudios que analizan los efectos de los agentes

inmunosupresores en pacientes con SS primario, desafortunadamente, no son controlados; están diseñados para evaluar sicca en lugar de resultados sistémicos. Estos ensayos han mostrado malos resultados de las terapias inmunosupresoras, con un exceso de eventos adversos. [11] (Tabla 23)

Therapy	Patients (women)	Study design	Medications used	Duration (range)	Disease (number of studies)*
Glucocorticosteroids ⁵⁸⁻⁶²	161 (151)	1 RCT 3 prospective 1 case-control	Prednisone (variable doses) Prednisolone (variable doses)	2-136 months	pSS (3) pSS+aSS (1) pSS+xerostomia (1)*
Antimalarials ⁶³⁻⁶⁹	179 (178)	1 RCT 3 prospective 2 case-control 1 retrospective	Hydroxychloroquine (variable doses)	5-24 months	pSS
Cyclosporine A ⁷⁰	20 (19)	1 RCT	Cyclosporine A (5 mg per kg daily)	6 months	pSS
Methotrexate ⁷¹	17 (17)	1 prospective	Methotrexate 0.2 mg per kg weekly (10-15 mg per week)	12 months	pSS
Leflunomide ⁷²	15 (15)	1 prospective	Leflunomide 20 mg per day	6 months	pSS
Mycophenolic acid ⁷³	11 (11)	1 prospective	Increasing dose (from 360 to 1,440 mg per day)	6 months	pSS
Azathioprine ⁷⁴	25 (23)	1 RCT	Azathioprine 1 mg per kg daily	6 months	SS
D-penicillamine ⁷⁵	19 (15)	1 prospective	D-penicillamine 250 mg per day	6 months	pSS
Thalidomide ⁷⁶	7 (7)	1 RCT (trial terminated)	Scalate dose (300/200/100/50 mg per day)	3 months	pSS
Mizoribine ^{77,78}	99 (96)	1 prospective 1 case-control	50 mg three times daily	4-6 months	pSS (1) pSS+aSS (1)

*Study included patients with xerostomia of various causes included a variable proportion of patients with SS. Abbreviations: aSS, associated Sjögren's syndrome; pSS, primary Sjögren's syndrome; RCT, randomised controlled trial; SS, Sjögren's syndrome.

Tabla 23. Estudios de uso de glucocorticoides oral, agentes inmunomoduladores e inmunosupresores en pacientes con SS [11]

Si bien la aparición de terapias biológicas ha aumentado el arsenal terapéutico disponible para el tratamiento del SS; incluyendo 17 estudios que han analizado el potencial terapéutico de cinco agentes biológicos en el SS primario (Tabla 18): IFN- α ; dos agentes anti-TNF: infliximab, y etanercept (un anticuerpo monoclonal contra TNF y un soluble recombinante Receptor de TNF, respectivamente); y dos terapias dirigidas a células B: rituximab y epratuzumab (anticuerpos monoclonales contra CD20 y CD22,

respectivamente); estos se han centrado principalmente en evaluar sus efectos sobre los síntomas generales de la enfermedad. **(Tabla 24)** No obstante, a partir de un pequeño RCT y ensayos no controlados de Rituximab, se han reportado resultados prometedores con respecto a su influencia sobre las características extraglandulares del SS. **(Tabla 25)**

Therapy	Patients (females)	Study design	Medications used	Duration (range)	Disease (number of studies)
IFN- α ⁸⁹⁻⁹²	589 (540)	2 RCT 2 case-control	150 IU IFN- α (oromucosal route) three times daily 3.1 MU IFN- α 2 three times weekly	24-48 weeks	pSS (3) pSS+aSS (1)
Infliximab ⁹³⁻⁹⁴	119 (ns)	1 RCT 1 prospective	3-5 mg per kg daily	14-22 weeks	pSS
Etanercept ⁹⁵⁻⁹⁶	43 (40)	1 RCT 1 prospective	25 mg twice a week	12-24 weeks	pSS
Rituximab ⁹⁷⁻¹⁰⁵	125 (110/117)	2 RCT 2 prospective 5 retrospective	Rituximab 375 mg (at weeks 0, 2, 4 and 6) Rituximab 1 g (at weeks 0 and 2)	12-100 weeks	pSS
Epratuzumab ¹⁰⁶	16 (14)	1 prospective	360 mg (at weeks 0, 2, 4 and 6)	18 weeks	pSS

Abbreviations: aSS, associated Sjögren's syndrome; IU, international units; MU, million units; pSS, primary Sjögren's syndrome; RCT, randomised controlled trial; SS, Sjögren's syndrome.

Tabla 24. Estudios con agentes biológicos en pacientes con pSS [11]

Items assessed	Result
Patient demographics and length of follow-up	
Number of patients treated with rituximab	125
Females (%)	94
Mean follow-up	15.89 months
Indication for therapy	
Extraglandular involvement	72 (58%)*
B-cell lymphoma	28 (22%)*
Controlled trials	28 (22%)
Dosage used	
375 mg per m ² (weeks 0, 1, 2 and 3)	62 (50%)
1 g (weeks 0 and 2)	40 (32%)
Other doses	23 (18%)
Therapeutic outcomes	
Clinical features in which improvement has been reported	Fatigue ^{98,99,102} ; dryness ^{97,99} ; pain ^{97,99} ; articular ^{97,100-102} ; lymphoma ^{100-103,105} ; pulmonary ⁹⁹⁻¹⁰¹ ; vasculitis ^{97,101-103,105} ; neurological ^{97,101,103-105} ; cytopenia ¹⁰⁵ ; renal ^{101,105}
Relapses	13/48 (27%) [‡]
Efficacy of retreatment after relapse	9/11 (82%)
Human antichimeric antibody positive	5/23 (22%) [§]
Adverse events observed	
Total	56 (45%)
Early infusion reaction	18 (14%)
Infection	16 (13%)
Late infusion reaction or serum-sickness	6 (5%)
Reactive arthritis	4 (3%)
Pneumonitis	1 (<1%)
Severe neutropenia	1 (<1%)
Not detailed	1 (<1%)
Infections observed by type	
Viral	8/16
Bacterial	8/16
Parasitic	1/16
*Three patients had concomitant lymphoma and extraglandular involvement. [‡] Relapses after rituximab treatment of patients with SS were detailed in only three studies. ^{100,101,104} [§] Only one study tested for human antichimeric antibodies. ¹⁰⁰ One patient had two infections. Abbreviation: SS, Sjögren's syndrome.	

Tabla 25. Uso de rituximab en trials controlados y estudios observacionales en pacientes con pSS [11]

Por último, varios estudios han respaldado el papel de BlyS en la patogénesis del síndrome de Sjogren primario, lo que sugiere que el bloqueo de BlyS puede ser un posible enfoque terapéutico. [4] Mariette y col. [98] fueron los primeros en usar belimumab (10 mg / kg a las 0, 2 y 4 semanas, y luego cada 4 semanas a la semana 24) en 30 pacientes con síndrome de Sjogren primario con enfermedad temprana (<5 años), agrandamiento severo de la glándula salival, complicaciones sistémicas actuales o biomarcadores positivos de activación

de células B. El criterio de valoración primario se definió como una mejora en al menos dos ítems (sequedad, fatiga, dolor, actividad sistémica y biomarcadores de células B) y se logró en 18 pacientes (60%), junto con una reducción significativa en la puntuación ESSDAI. [98]

TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD RENAL EN PACIENTES CON pSS:

Tratamiento TIN

Se desconoce si en el tratamiento de TIN, el uso de inmunosupresores (rituximab, MMF, o azatioprina) evita el uso de esteroides, y si inducen mejor control de la nefritis intersticial. En la actualidad no existe evidencia que sugiera un beneficio de estos protocolos de tratamiento. Los disturbios electrolíticos aislados con función renal normal pueden ser tratados con suplementación oral (ej: bicarbonato y/o citrato de potasio) cuando no se asocian a TIN. En la mayoría de los casos, sin embargo, los disturbios electrolíticos son consecuencia de TIN con lesiones de tubulitis que usualmente responden a la terapia con corticoides (≥ 0.5 mg/kg/día). (Tabla 26)

Study	Renal disease treatment	Number of patients treated	Renal disease (n)	Clinical response (n response/total)
Ren et al. (2008) ²²	Steroids and immunosuppressants	41	TIN (33), MS (3), MPGN (2), FSGS (2), MN (1)	Remission (18/33) Improved renal function (7/33)
Maripuri et al. (2009) ²¹	Prednisone alone	9	FSGS with TIN (1)	eGFR improvement (1/1)
			MPGN (1)	Insufficient follow-up (1/1)
			TIN (7)	Stable eGFR (3/7) and eGFR improvement (4/7)
	Hydroxychloroquine and prednisone	6	MPGN (1)	Improved GFR (1/1)
			MC (1)	Improved GFR (1/1)
			TIN (4; 1 with FSGS)	Improved GFR (3/4), insufficient follow-up (1/4)
	Cyclophosphamide and prednisone	2	TIN (2)	Stable eGFR (2/2)
Prednisone and rituximab	1	TIN (1)	eGFR improvement (1/1)	
Prednisone and PE	2	TIN (2)	Stable eGFR (2/2; 1 remained in TRF)	
Goules et al. (2013) ²⁵	Steroids alone	5	MS (2), MN (1), MPGN (2)	Remission (5/5)
	Cyclophosphamide and steroids	9	MS (3), MPGN (6)	Remission (7/9), TRF (2/9)
	Steroids and Aza-CyA	2	MS (1), MN (1)	Remission (2/2)
	Rituximab	1	MS (1)	Remission (1/1)
	Potassium bicarbonate supplement	12	TIN (12)	TRF (2/12)
Gottenberg et al. (2013) ⁵⁶	Rituximab on top of steroids and other immunosuppressants	6	Unknown (6)	Remission (5/6)

Aza-CyA, azathioprine-cyclosporine A; CKD, chronic kidney disease; eGFR, estimated glomerular filtration rate; MC, minimal change; MN, membranous nephropathy; MPGN, membranoproliferative glomerulonephritis; MS, glomerulonephritis with mesangial proliferation; PE, plasma exchange; TIN, tubulointerstitial nephritis; TRF, terminal renal failure.

Tabla 26. Tratamiento de la enfermedad renal en pacientes con pSS. [10]

Tratamiento MPGN

La combinación de rituximab, esteroides e intercambio de plasma para aquellos con formas graves parece ser el tratamiento de elección en la MPGN secundaria a la crioglobulinemia. [72][90]

En general, los pacientes con crioglobulinemia mixta que tienen una enfermedad de moderada a grave deben recibir terapia inmunosupresora antes del tratamiento del trastorno subyacente responsable de la crioglobulinemia, a fin de mejorar más rápidamente la inflamación y resolver el daño del órgano diana.

Se recomiendan glucocorticoides sistémicos en dosis altas en combinación con rituximab, en lugar de glucocorticoides sistémicos solos o en combinación con ciclofosfamida. Este

enfoque se basa en gran medida en pruebas de pequeños ensayos aleatorizados y estudios observacionales que demuestran los beneficios del rituximab con o sin glucocorticoides, ya expuestos anteriormente. [72][90][95]

Puede usarse la terapia de pulsos de glucocorticoides en dosis altas, como 1000 mg o calcular 7 a 12 mg/kg/día de metilprednisolona intravenosa (IV) administrada durante tres días, seguida de prednisona oral diaria. Para una enfermedad menos grave, inicialmente se suele utilizar prednisona oral. Un régimen oral ampliamente utilizado comienza con un equivalente de prednisona de 1 mg / kg por día (dosis máxima de 80 mg) durante dos a cuatro semanas. Luego se reduce a 40 mg / día durante dos semanas y luego a 20 mg / día durante otras dos a cuatro semanas. Luego, la dosis se reduce gradualmente en 5 mg por semana, con el objetivo de completar la terapia de inducción luego de los 6 meses de tratamiento. [99]

Dosificación y eficacia de rituximab: el régimen de dosis de rituximab es habitualmente el mismo que se usa para la artritis reumatoide, administrando 1 g de rituximab seguido 14 días después por otra dosis de 1 g. Un régimen alternativo incluye cuatro perfusiones de rituximab 375 mg / m² a intervalos semanales (día 0, día 7, día 14, día 21) o cuatro perfusiones de rituximab 375 mg / m² a intervalos semanales (día 0, día 7, día 14, día 21) seguido de un tratamiento de consolidación de dos infusiones más de 375 mg / m² mensuales durante dos meses más. El fundamento de las dos dosis adicionales es inducir un agotamiento más profundo de las células B. Se han intentado dosis más bajas de rituximab en pacientes con crioglobulinemia mixta, aunque parecen ser menos eficaces. [99]

Un escenario clínico en el que se prefieren cuatro infusiones semanales de 375 mg / m² es en pacientes con título alto de factor reumatoide, C4 muy bajo o criocrito muy alto (es decir, ≥ 10 por ciento). En tales pacientes, la administración de 1 g de rituximab puede asociarse con enfermedad del suero pasiva aguda, que puede ser fatal debido a la interacción de la inmunoglobulina G (IgG) de rituximab con la inmunoglobulina M monoclonal (IgM) anti-IgG presente en el crioglobulinas mixtas (tipo II). [99]

En la encuesta multicéntrica francesa CryoVas, se identificaron 242 pacientes que eran VHC, VHB y VIH negativos y que tenían vasculitis crioglobulinémica mixta; el 30 por ciento tenía un trastorno reumatológico subyacente, el 22 por ciento tenía un trastorno linfoproliferativo

y el resto tenía crioglobulinemia mixta idiopática. En análisis ajustados, la terapia de combinación con rituximab y glucocorticoides se asoció con una tasa casi cuatro veces mayor de lograr una respuesta clínica completa en comparación con la terapia con glucocorticoides solo. Por el contrario, la combinación de agentes alquilantes (p. Ej., Ciclofosfamida) con glucocorticoides se asoció con una respuesta clínica similar a la de los glucocorticoides solos. Sin embargo, las infecciones graves fueron más frecuentes con rituximab, especialmente en pacientes adultos mayores con insuficiencia renal en los que también se utilizaron dosis altas de glucocorticoides, y la mortalidad fue similar independientemente del tratamiento utilizado. [95]

Alternativas al rituximab: En pacientes con enfermedad que pone en peligro la vida o los órganos, se puede utilizar la terapia con ciclofosfamida si la terapia con rituximab no está disponible, no produce una respuesta clínica o no se tolera. Se prefiere ciclofosfamida intravenosa dada la menor dosis acumulativa asociada con esta administración y el consiguiente menor riesgo de toxicidad. [99]

Gran parte de los limitados datos de observación disponibles que sugieren alguna mejora con la ciclofosfamida para el tratamiento de la crioglobulinemia mixta proceden de un período anterior a que se supiera que la mayoría de los casos eran secundarios a infecciones por VHC. En una serie de 13 pacientes con crioglobulinemia mixta, ocho fueron tratados con plasmaféresis, prednisolona y ciclofosfosfamida oral (2 a 3 mg / kg por día), y uno recibió prednisolona y ciclofosfamida sin recambio plasmático. Nueve de 12 pacientes (75 por ciento) con enfermedad de la piel, 9 de 9 (100 por ciento) con artralgias, 6 de 9 (67 por ciento) con enfermedad renal y ninguno de 8 con síntomas neurológicos experimentó una mejoría clínica. Entre los pacientes que recibieron prednisolona y ciclofosfamida, dos lograron la remisión y cinco murieron durante una media de 47 meses. [99]

Se limita el uso del recambio plasmático en pacientes con crioglobulinemia mixta a solo unos pocos escenarios clínicos:

- Pacientes con síndrome de hiperviscosidad sintomático por crioglobulinemia mixta. Sin embargo, esto es extremadamente raro.
- Pacientes con manifestaciones patológicas potencialmente mortales como

insuficiencia respiratoria aguda y hemorragia pulmonar, vasculitis intestinal aguda o glomerulonefritis rápidamente progresiva (semiluna) que requieran diálisis.

- Pacientes con úlceras cutáneas graves refractarias debidas a vasculitis cutánea.
- Pacientes con un nivel alto de criocrito (es decir, ≥ 10 por ciento) antes de la administración de rituximab para evitar la exacerbación de la actividad de vasculitis. En estos casos, se prefiere la administración de rituximab en cuatro infusiones semanales de 375 mg / m².

La evidencia limitada de informes de casos pequeños y series de casos sugiere una mejoría clínica con el recambio plasmático en pacientes con enfermedad grave. El apoyo al recambio plasmático también se basa en motivos mecanicistas, ya que el recambio plasmático elimina las crioglobulinas circulantes. Sin embargo, la concentración de crioglobulina (a menudo medida como un criocrito) no se correlaciona con la gravedad clínica ni con la respuesta al tratamiento; por tanto, la decisión de iniciar el recambio plasmático se basa en la gravedad de las manifestaciones de la enfermedad. [99]

Monitoreo de la respuesta a la terapia: la frecuencia de monitoreo está determinada por la gravedad de la enfermedad. En pacientes con afectación renal, monitorizamos la presión arterial, el nivel de creatinina sérica, los niveles del complemento, los niveles del factor reumatoide y el análisis de orina; los pacientes con glomerulonefritis rápidamente progresiva deben ser evaluados semanal o quincenalmente, mientras que aquellos sin enfermedad rápidamente progresiva pueden evaluarse mensualmente. [99]

En los pacientes que reciben rituximab, algunos, pero no todos los expertos, miden el número de células B CD19 + y CD20 + en sangre periférica para asegurarse de que se haya logrado el agotamiento de las células B. [99]

La respuesta clínica se define por la resolución de los signos y síntomas iniciales y depende de los órganos afectados.

Tratamiento de la enfermedad recidivante: en general, los pacientes con enfermedad recidivante deben tratarse con la misma terapia inmunosupresora que se utilizó como terapia inicial. La excepción a esto son los pacientes que fueron tratados previamente con ciclofos-

famida, ya que ciclos repetidos de ciclofosfamida deben ser evitados debido a la toxicidad acumulativa del fármaco. En tales pacientes, el tratamiento es con glucocorticoides sistémicos más rituximab. [99]

El pronóstico de los pacientes con síndrome de crioglobulinemia mixta que no tienen una etiología viral puede ser similar o peor que en pacientes con una infección viral crónica. Nuevamente, en la cohorte francesa de 242 pacientes con crioglobulinemia mixta no infecciosa, las tasas de supervivencia de los pacientes a uno, dos, cinco y diez años fueron del 91, 89, 79 y 65 por ciento, respectivamente. Los cuatro predictores independientes de muerte en esta cohorte fueron la edad mayor de 65 años, la afectación renal (con función renal reducida), la afectación pulmonar y la afectación gastrointestinal.

Por otro lado, no hay datos disponibles sobre la terapia de mantenimiento inmunosupresor; por lo tanto, se recomiendan regímenes similares a los utilizados en otras enfermedades autoinmunes (lupus eritematoso sistémico, vasculitis). [11]

En este sentido, el estudio MAINRITSAN demostró que la combinación de dosis bajas de GC y RTX a intervalos fijos (cada 6 meses, duración promedio del efecto terapéutico) puede considerarse una alternativa válida, eficaz y segura para mantener la remisión de pacientes con VAA, principalmente enfermos con GPA de nuevo diagnóstico. Actualmente, se encuentran en desarrollo 2 estudios clínicos que evaluarán RTX como terapia de mantenimiento. El primero, el MAINRITSAN 2, comparará 2 estrategias de administración de RTX (500mg fijo cada 6 meses vs. 500mg en caso de aumento en los niveles de linfocitos CD19+ o ANCA). El otro estudio, RITAZAREM, evaluará a pacientes con VAA refractaria a quienes se les administrará RTX (1 g de cada 4 meses) o AZA durante 2 años. [100]

Rituximab a intervalos fijos:

Esta estrategia se ha convertido en la más utilizada durante los últimos años, reportándose porcentajes de remisión sostenida (seguimiento 36-48 meses) del 74-100% (en comparación con el 19-56% en pacientes no tratados con RTX de manera regular). [100]

Referencia-año	Seguimiento (meses)	Población de estudio	Inducción ^a	Esquema de mantenimiento RTX ^a
³⁰ 2010	12 meses (n=39) 24 meses (n=20)	GPA/PAM Rec/Ref (n=39)	CFM o RTX	1 g cada 4 meses por 2 años
⁴¹ 2012	38 (21-97)	GPA (85%)/PAM Rec/Ref (90%) Nuevo Dx (10%) (n=28)	CFM o RTX o MTX	375 mg/m ² cada 6 meses (n=13) 1 g bianual (n=4) 1 g cada 12 meses (n=3) Otros esquemas (n=8) Infusiones promedio: 4 (2-10)
³⁸ 2012	52,8 (32,4-74,4)	GPA Rec/Ref (n=53)	CFM o RTX	375 mg/m ² /semana × 4 (90%) o 1 g cada 2 semanas × 2 (10%) cuando había reconstitución de linfocitos B o aumento de ANCA-PR3 vs. RTX solo en recaídas
³⁷ 2012	55 (19-62)	GPA/PAM Rec/Ref (n=73)	Múltiples, incluyendo biológicos	1 g cada 6 meses × 2 años (n=45) vs. RTX solo en recaídas (n=28) Dosis acumulada tratados regularmente: 6 (2-11) g
⁴⁵ 2013	47 (2-88)	GPA Rec/Ref (80%) Nuevo Dx (20%) (n=35)	RTX	1 g cada 15 días 1 vez al año 1 g bianual Dosis acumulada: 8 (2-13) g
⁴⁴ 2014	34,2 (8-60)	GPA Rec/Ref (95%) Nuevo Dx (5%) (n=66)	RTX	500 mg cada 6 meses × 1,5 años Dosis acumulada: 4,6 ± 1,7 g
⁴³ 2014	59 (44,5-73,3)	GPA (90%)/PAM Rec/Ref (97%) Nuevo Dx (3%) (n=69)	CFM o RTX	1 g cada 6 meses × 2 años Dosis acumulada: 6 g
⁴⁰ 2014	84 meses	GPA (43%)/PAM Rec/Ref y Nuevo Dx (n=172)	CFM o RTX	1 g cada 4 meses
⁴² 2014	18 (12-37)	GPA (88%)/PAM Rec/Ref (n=80)	Múltiples, incluyendo RTX	375 mg/m ² cada 6 meses (26%) 500 mg cada 6 meses (14%) 1 g cada 6 meses (11%) Otros

Tabla 27. Estudios relacionados al tratamiento de mantenimiento con RTX (intervalos hijos).

Recaídas	Seguridad	Comentario	Referencia-año
7,6% Índice de recaída: 5,0/100 años-paciente	5% EA graves	Disminución del 87% al 30% de pacientes con IS	³⁹ 2010
7% Índice de recaída: 2,0/100 años-paciente	1 EA grave (infección) 3 pacientes con infecciones leves	Uso concomitante de IS en más del 50% de los pacientes tratados con RTX	⁴¹ 2012
0% pacientes tratados de forma <i>preventiva</i> vs. 32 recaídas en no protocolizados	30 infecciones (9 respiratorias)	Tratamiento basado en biomarcadores Todos los rebrotes precedidos por aumento en ANCA o linfocitos B	³⁸ 2012
12% en tratados de forma <i>preventiva</i> vs. 72% no protocolizados a los 24 meses (26% vs. 81% a 48 meses)	EA graves 47% RTX vs. 32% no-RTX (infecciones graves 27% vs. 21%)	Descenso importante de GC, el 38% suspende completamente IS se suspenden en el 95%	³⁷ 2012
23% Índice de recaída: 6,6/100 años-paciente	26% infecciones graves 37% suspenden RTX	Disminución de GC de 22 mg a 5 mg/día, el 21% suspende completamente	⁴⁵ 2013
12% Índice de recaída: 11,2/100 años-paciente Solo 5 pacientes recayeron en los primeros 2 años de tratamiento	21 EA graves El 13,6% de los pacientes con infecciones	El 50% con enf. granulomatosa Descenso importante de GC con el tratamiento	⁴⁴ 2014
13% El 40% después de la suspensión total de RTX (34 meses promedio remisión continua)	93 EA graves en 36 pacientes El 29% infecciones graves (57% del tracto respiratorio)	El 90% de los pacientes logran suspender IS y el 48% GC Incluye a pacientes de la serie (4)	⁴³ 2014
20% (recaídas graves 5%) Promedio en remisión: 2,1 años	El 14% infecciones graves (36% pulmonares)	Supervivencia comparable con población general Incluye a pacientes de la serie (1)	⁴⁰ 2014
El 20% tratados con RTX vs. 44% sin el fármaco	22 EA graves 15% infecciones 5% pacientes fallecieron	Demuestra la gran variabilidad en la administración de RTX	⁴² 2014

Tabla 27. (Continuación) Estudios relacionados al tratamiento de mantenimiento con RTX (intervalos fijos)

Aunque las dosis e intervalos son variables, la administración de 1 g cada 4-6 meses durante 2 años es la que se ha utilizado con mayor frecuencia. En algunos protocolos el RTX se continuó por más de 24 meses, por lo que estos pacientes podían haber recibido \geq 10 ciclos del medicamento. A diferencia del ensayo clínico aleatorizado MAINRITSAN, en la gran mayoría de los estudios observacionales la población de estudio predominante fue de pacientes con GPA recurrente o refractaria (edad promedio de 40,5-52 años), con un número menor de pacientes con nuevo diagnóstico. [100]

Con esta forma de administración, el tiempo promedio entre las recaídas y la primera y última dosis del anticuerpo monoclonal es de 11-29 y 9-15 meses, respectivamente [100]. De manera interesante, un estudio con un amplio período de seguimiento (5 años) demostró que después de suspender el medicamento (24 meses), el 50% de los pacientes se mantuvieron en remisión sostenida, mientras que el resto recayó en los 3 años posteriores a la última dosis de RTX. [100]

En cuanto a la toxicidad farmacológica, aunque la dosis acumulada del medicamento es mayor en estos pacientes, la frecuencia de efectos adversos (incluyendo infecciones), es semejante a la reportada en estudios donde el RTX se administraba solo durante las recaídas. Sin embargo, debe remarcar que una limitación de la administración preventiva de mantenimiento con RTX es que se corre el riesgo de sobretratar a aquellos pacientes (aproximadamente el 40%) que experimentarían remisión prolongada tras un único ciclo de inducción con RTX46. Desafortunadamente, por el momento no existen medios para identificar a estos pacientes. [100]

Seguridad:

La experiencia acumulada en el tratamiento de las neoplasias hematológicas y de la AR indica que el RTX tiene un buen margen de seguridad. En el caso de las VAA, esto parece ser semejante, aunque la seguridad a largo plazo con administraciones repetidas de RTX aún no ha sido demostrada pues la mayoría de los estudios tienen un tiempo de seguimiento relativamente corto. [100]

En los estudios de mantenimiento, el tratamiento anti-CD20+ provocó efectos adversos en el 13-60% de los pacientes, siendo las infecciones graves, hipogammaglobulinemia, neutropenia grave o falta de eficacia las principales causas de suspensión, temporal o definitiva, del fármaco. [100]

SERIE DE CASOS

INTRODUCCIÓN:

A continuación, se presentan dos pacientes de sexo femenino con diagnóstico de SS y diferencias significativas en relación con el compromiso renal y su evolución. El primer caso es un SS con compromiso sistémico y síndrome nefrítico; y el segundo caso, de curso más solapado, presenta ERC estadio 4, con hallazgo de afectación túbulo – intersticial por PBR.

CASO CLINICO N° 1 (EH)

Paciente mujer de 59 años, con diagnóstico de síndrome de Sjogren y AR en 2011, y de hepatitis autoinmune en enero 2015 por biopsia hepática; que se interna en agosto 2017 por lesión ulcero necrótica en miembro inferior izquierdo, sobreinfectada, de una semana de evolución.

Al momento de la evaluación la lesión de 3 x 2 cm aproximadamente, sobre cara interna, región distal, presentaba bordes inflamatorios, con fondo necrótico, dolorosa; observándose además lesiones eritemapurpúricas en MI derecho, compatibles con vasculitis. La paciente se encontraba asimismo HTA, con falla renal aguda (creatinina sérica de 1.3 mg/dl para valor previo de 0.87 mg/dl en mayo 2017) y sedimento urinario activo, interpretándose cuadro como síndrome nefrítico en contexto de probable vasculitis sistémica, en paciente con antecedentes de Sme Sjogren/AR.

Al momento de la internación se encontraba en tratamiento con azatioprina 100 mg/día y prednisona 10 mg/día, como terapéutica de enfermedad de base (hepatitis autoinmune).

ANTECEDENTES PERSONALES:

- G2 P1 Ab2 (2° Trimestre gemelar).
- Anemia de enfermedades crónicas. Historia de anemia desde primer embarazo (29 años)
- Gastritis crónica/Hemorroides internas desde 2008.
- En fecha 04/2008 paciente comenzó a ser estudiada por Servicios de Clínica Médica y Reumatología del Hospital Provincial del Centenario (HPC), en contexto de poliartralgias/ulcera corneal/mialgias/sme constitucional; sin criterios diagnósticos para LES completo (04/2008 FAN +1/5120 Moteado Homogéneo, Anti DNA negativo, complemento normal); descartándose además causas neoplásicas por estudios de imagen complementarios (videocolonoscopia, videoendoscopia alta, TAC torax/abdomen sin contraste), y marcador tumoral (Antígeno carcinoembrionario – CEA -)
- En fecha 02/2011 se diagnosticó de AR (Rose Ragan negativa; Anticuerpo anti péptido citrulinado- ac CPP - positivo), en paciente con compromiso articular activo, que fue tratada con hidroxicloroquina 200 mg/día (desde 02/2011), metotrexate 7.5 mg/semana (03/2011) y prednisona 5 mg/día.
- En fecha 02/2011 fue diagnosticada asimismo con Síndrome de Sjogren secundario por xerostomía/xeroftalmia y ulcera corneal recidivante. Anti Ro/SSA+, citología de impresión conjuntival positiva.
- En fecha 04/2011 paciente presentó cuadro de hipertransaminasemia que se interpretó como hepatitis tóxica - efecto adverso a metotrexate (tratamiento de AR), por lo cual éste último se suspende.
- En fecha de 10/2011 paciente presentó nuevamente hipertransaminasemia, sin factor desencadenante aparente. Fue evaluada por Servicio de Gastroenterología del Hospital Provincial del Centenario (HPC), donde se le solicita elastografía en ámbito privado, con diagnóstico de Hepatitis Autoinmune Crónica, realizándose posteriormente biopsia hepática en 01/2015 en HPC, con diagnóstico de hepatopatía

crónica activa. Se describe intensa portitis representada por denso infiltrado linfoplasmocitario con severo daño ductular. Ausencia de injuria de la interfase. Parénquima con aislados cuerpos apoptóticos. Escasa esteatosis. Tricrómica: fibrosis portal no expansiva. Azul de Prusia: Ausencia de depósitos de hierro. Diagnóstico anatomopatológico: Hepatopatía crónica (portitis) activa, con daño ductular intenso. (ver informe en anexo) Se aumenta azatioprina a 100 mg/día (05/2015) como terapia inmunosupresora.

Servicio Nefrología, Hemodiálisis y Trasplante Renal – HPC

LABORATORIO	16/04/2008	01/02/2011	06/04/2011	01/06/2011	01/04/2012	01/08/2013	01/10/2014	01/09/2015	01/02/2016	01/05/2017
HTO (%)	33	32	32	33	38	36	35	32		27,4
HB (mg/dl)	10	10	10	10	12,10	12	11	10		8,6
LDH VR: 240-480 U/L	367		382		269					
GOT VR:10-38 U/L	60	73	365	79	36	23	125	30		20
GPT VR:10-41 U/L	36	41	278	76	37	11	99	34		4
GGT VR: 5-55 U/L	58		71	112	94	46	100	59		
FAL VR: 35-104 U/L	334	688	1200	553	94	70	105	59		49
Colinesterasa serica VR: 6400-15500	4500	31		5009			5467	5871		
Uremia (mg/dl)		41		30	40	36	24	20		39
Creatinina (mg/dl)		0,8			0,9	0,88	0,8	0,73		0,87
Ferritina										152
Serologias Virales VHB, HIV, VHC		Negativas		Negativas			Negativas			
VES	140	135		106		43	56	98		66
PCR (VN:0.6-5 mg/l)		20		15		2,98				14
COMMB5										Negativo
INMUNOLOGICO										
FAN	1>1520 moteado homogéneo-anular	1>1520 moteado homogéneo-anular			1>2560 moteado homogéneo	1>640 moteado homogéneo			1>320 moteado homogéneo	1>320 moteado homogéneo
RO		Positivo			Positivo	Positivo			Negativo	
LA						Negativo			Negativo	
ENA		Negativo		Positivo (título bajo)	Negativo	Negativo			Negativo	Negativo
SM					Negativo				Negativo	
ACA IgM					Negativo					
ACA IgG					Negativo					
Proteínas Totales (VR 6 - 8 gr/dl)		8,1		8,5	8,2	8,1	9,1			
Albumina (VR 3,2 - 5,2)		3,1		3,5	3,8	3,4	3,45			
Globulina Alfa 1 (VR 0,1 - 0,3)		0,3		0,2	0,3	0,25	0,2			
Globulina Alfa 2 (VR 0,4 - 1)		0,6		0,73	0,8	0,77	0,69			
Globulina Beta 1 (VR 0,5 - 1,1)		0,55		0,5	0,7	0,9	0,51			
Globulina Gamma (VR 0,8 - 1,8)		3,3		3,2	3,5	2,92	3,1			
AntiDNA	Negativo	Negativo			Negativo	Negativo				Negativo
C3 (VN:103-145 mg/dl)	130	131			115	124			106	
C4 (VN:20 - 40 mg/dl)	22	19			20	22			21	
CH50 VN: 20-50		25			24	23				
FR latex (4 -14 U/ml)		Negativo		Negativo	25	43.7				39.6
Rose ReRagan		Negativo			Negativo	Negativo				
CEA		Negativo								
Ac CCP VN:<8 u		35				Negativo				15
AMA				Negativo			Negativo			Negativo
ALKM				Negativo			Negativo			Negativo
AMIT				Negativo			Negativo			
ANCAp					1 en 40					

Tabla 28. Historial de laboratorios previos a internación, paciente caso clínico N°1 (EH)

DIAGNOSTICOS DIFERENCIALES:

- Glomerulonefritis proliferativa difusa endocapilar post infecciosa
- LES
- Vasculitis asociada a ANCA
- Glomerulonefritis membranoproliferativa con o sin crioglobulinemia

Estudios complementarios al momento de la internación (agosto/2017)

- ✓ Ecografía reno – vesical (17/08/17): RD: DL 101 mm. ECM 11 mm. RI: DL 97 mm. ECM: 12mm. Sin dilatación del sistema excretor.
- ✓ Urocultivo (16/08/17): negativo.
- ✓ Hemocultivos x 2 (16/08/17): negativos.
- ✓ Sedimento urinario especializado (15/08/17): se observa GR eumórficos 4-5/CGA, 3 GR dismórficos/CGA, 1 cilindro granuloso en toda la muestra, células epiteliales aisladas, GB 2/CGA.
- ✓ Sedimento urinario especializado por microscopia de contraste de fases: Hematíes dismórficos en orina con microscopia de contraste de fases, resultado (16/08/17): campo cubierto de hematíes, 70% hematíes dismórficos. (Figura 10).
- ✓ Laboratorio inmunológico (15/08/2017): FAN + 1/320 Moteado homogéneo, FR positivo, C3 41/C41, Anti Ro positivo. Crioglobulinas positivas (28/09/2017). Resto negativo. (Tabla 23)

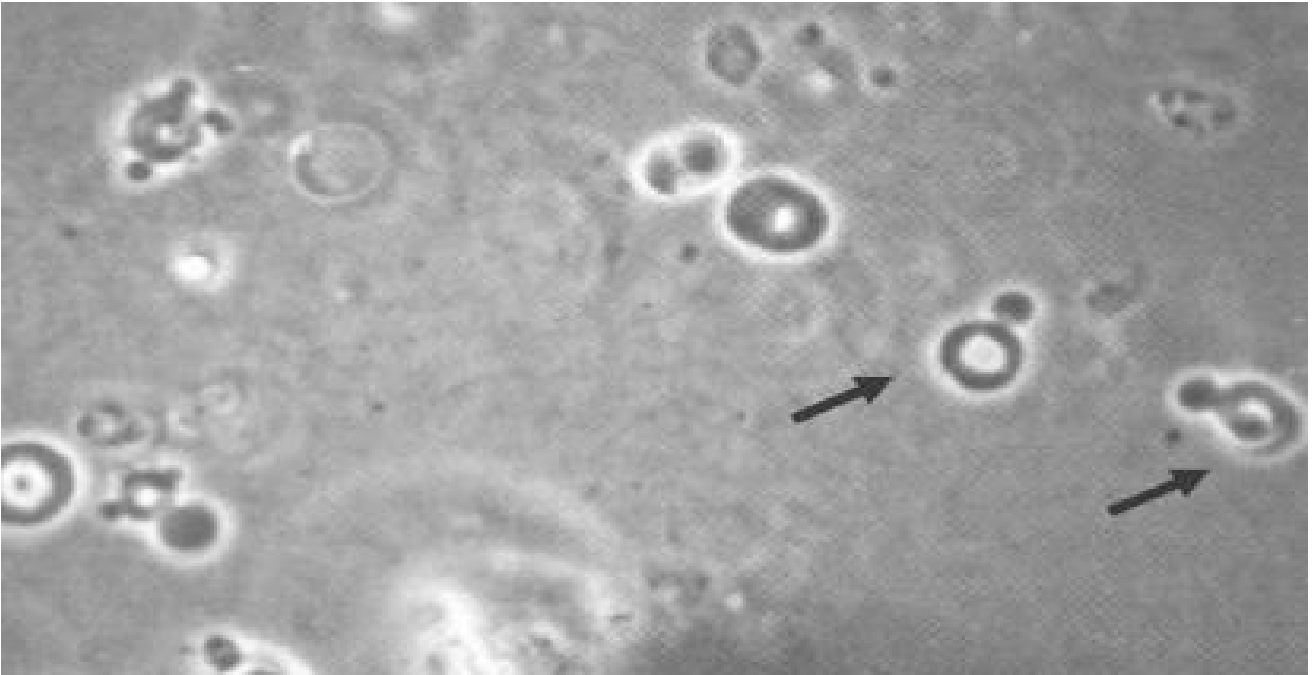


Figura 11. Imagen de hematíes dismórficos por microscopia de contraste de fases, correspondiente a caso clínico N° 1.

- ✓ Biopsia cutánea de lesión ulcerosa MI izquierdo (16/08/17): Fragmento cutáneo con signos de vasculitis aguda, leucocitoclasia, necrosis fibrinoide de las paredes vasculares, formación de trombos y extensa necrosis dermo – epidérmica con hemorragia intersticial difusa. (Ver informe en anexo).
- ✓ Ecocardiograma (19/08/17): Fey estimada 40%. Disfunción diastólica. Estenosis Ao. Insuficiencia mitral. Sin vegetaciones. Vena cava inferior colapsable. Cardio – resonancia sin evidencia de alteraciones compatibles con miocarditis o compromiso de las coronarias.
- ✓ Puncion biopsia renal percutánea – PBR – (31/08/17): Parénquima renal representativo de la porción córtico – medular que incluye hasta 22 glomérulos, de los cuales 3 se hallan transformados en obleas fibrosas totales. Restantes son parcialmente permeables y muestran moderada expansión de la matriz mesangial con hiper celularidad mesangial y endocapilar, difusa y generalizada. Se aprecia acentuación del patrón lobular del ovillo glomerular y fenómenos exudativos como moderada cantidad de leucocitos polimorfonucleares. **Figura 12** Se destaca la

presencia de numerosos pseudotrombos hialinos intracapilares, PAS (+). **Figura 13 – 14**

- ✓ Con la coloración de Tricrómica de Masson se observa depósitos fucsínófilos mesangiales y subendoteliales.
- ✓ Con Metenamina de Plata se evidencia imágenes de “doble contorno” en las membranas basales glomerulares, de carácter segmentario. En un (1) glomérulo se aprecia fibrosis subcapsular y sinequia oville – cápsula. **Figura 15 -16**

A nivel tubular se evidencian cilindros proteicos y hemáticos, aisladas dilataciones tubulares, y en el intersticio varios focos pequeños de infiltrado linfomonocitario. No se reconoce atrofia tubular, ni fibrosis intersticial; solo leve fibrosis perivascular. Los vasos no poseen alteraciones de jerarquía. **Figura 17**

IF: depósitos granulares de C3 (++) en mesangio y membranas basales glomerulares con acentuación segmentaria. C1q (+) con similar localización y acentuación. IgG y fibrinógeno (+) con localización mesangiocapilar. IgM (+) de localización mesangial y en paredes arteriolares.

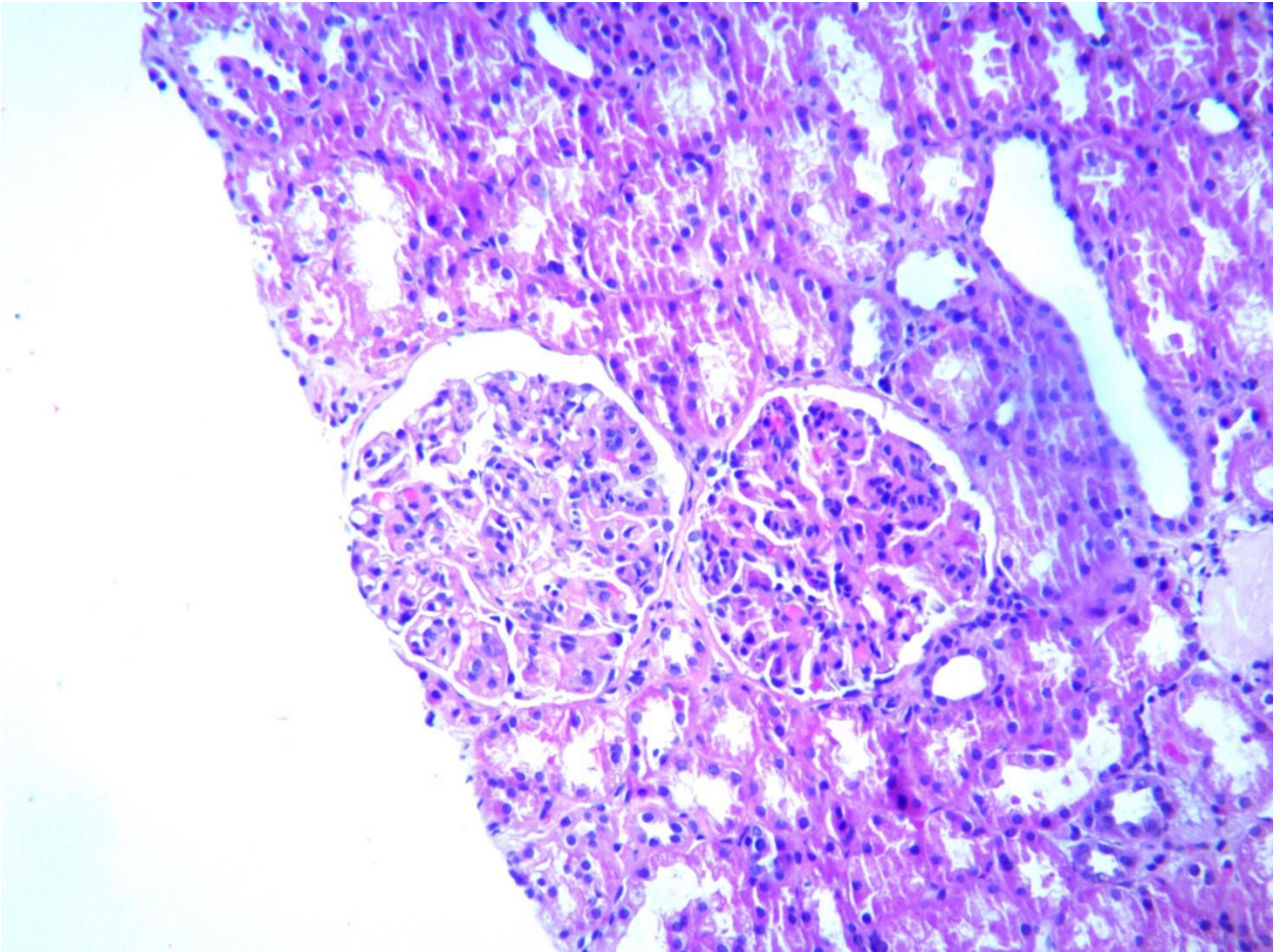


Figura 12. Tinción de PAS en biopsia renal de paciente caso clínico N° 1. Imagen panorámica donde se evidencian 2 glomerulos con expansión mesangial con hiper celularidad mesangial y endocapilar. Patrón lobular del ovillo glomerular. Numerosos pseudotrombos hialinos intracapilares, PAS (+).

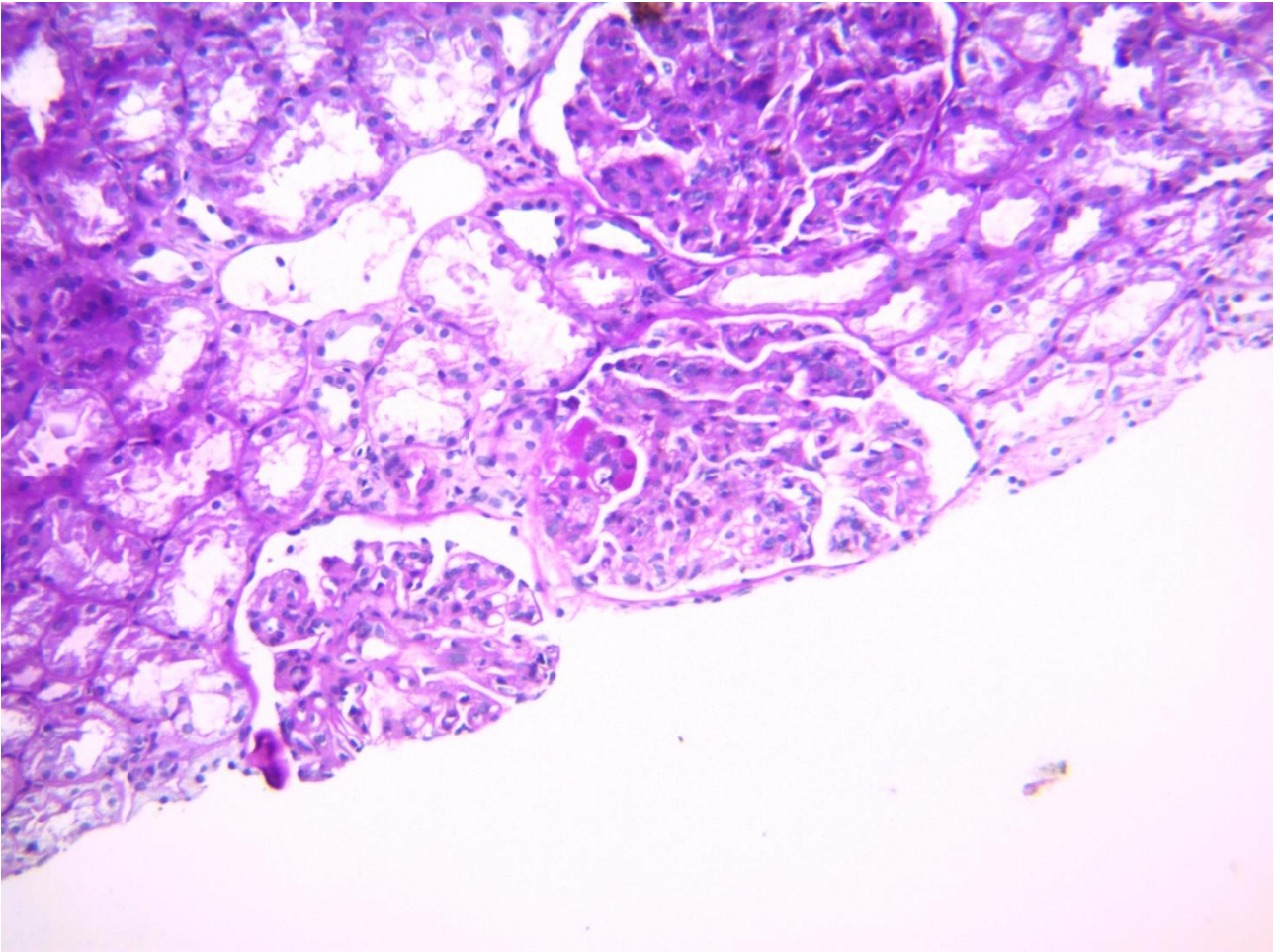


Figura 13. Tinción de PAS de biopsia renal, paciente caso clínica N°1. Imagen panorámica donde se evidencian 3 glomerulos con expansión mesangial con hiper celularidad mesangial y endocapilar. Numerosos pseudotrombos hialinos intracapilares, PAS (+).

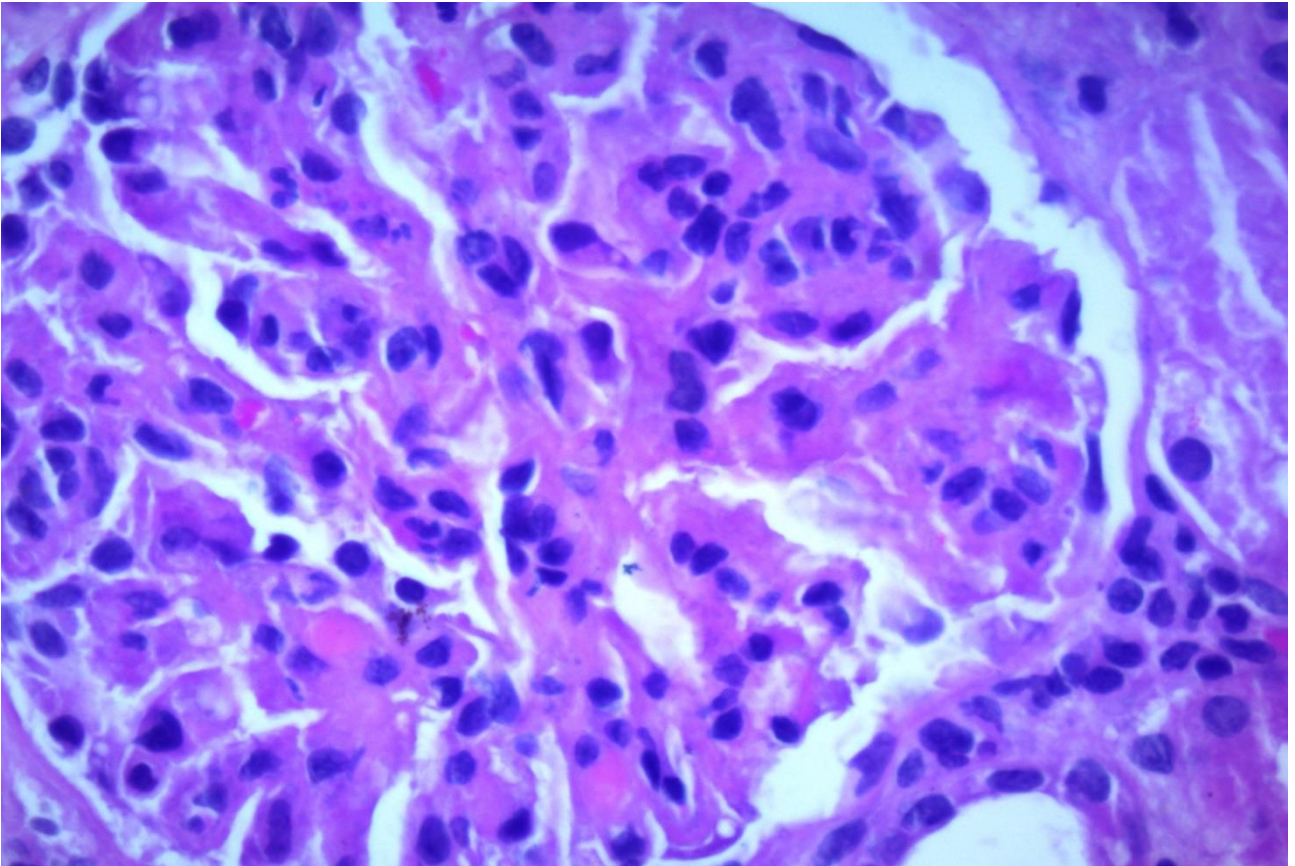


Figura 14. Tinción de PAS. Imagen ampliada de un (1) glomérulo previamente descrito evidenciando pseudotrombos glomerulares, PAS (+).

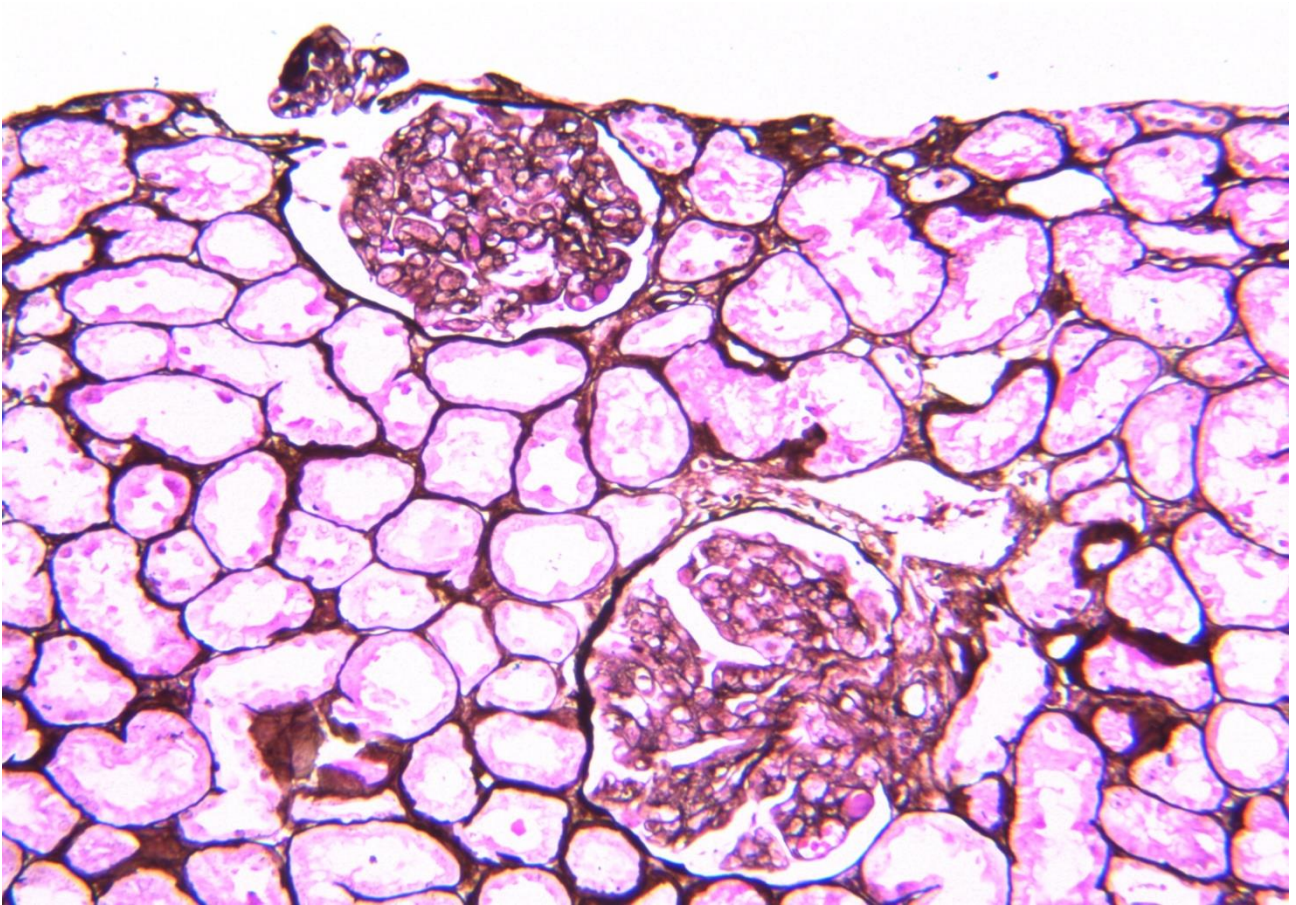


Figura 15. Metenamina de plata de biopsia renal, paciente caso clínico N°1. Destacan imágenes de "doble contorno" en las membranas basales. En un (1) glomérulo se aprecia fibrosis subcapsular y sinequia oville – cápsula.

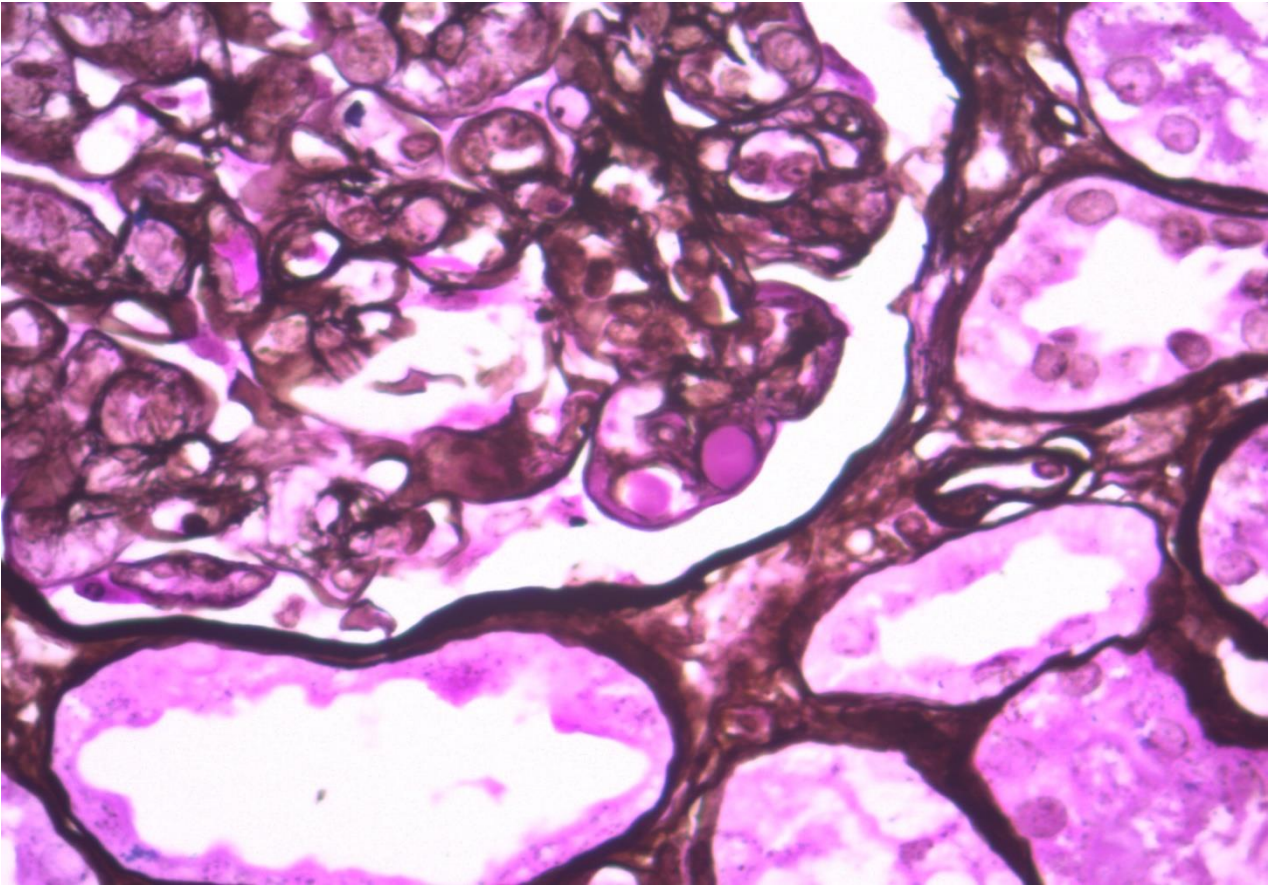


Figura 16. Metenamina de plata de biopsia renal, paciente caso clínico N°1. Imagen glomerular ampliada donde destaca el doble contorno en las membranas basales.

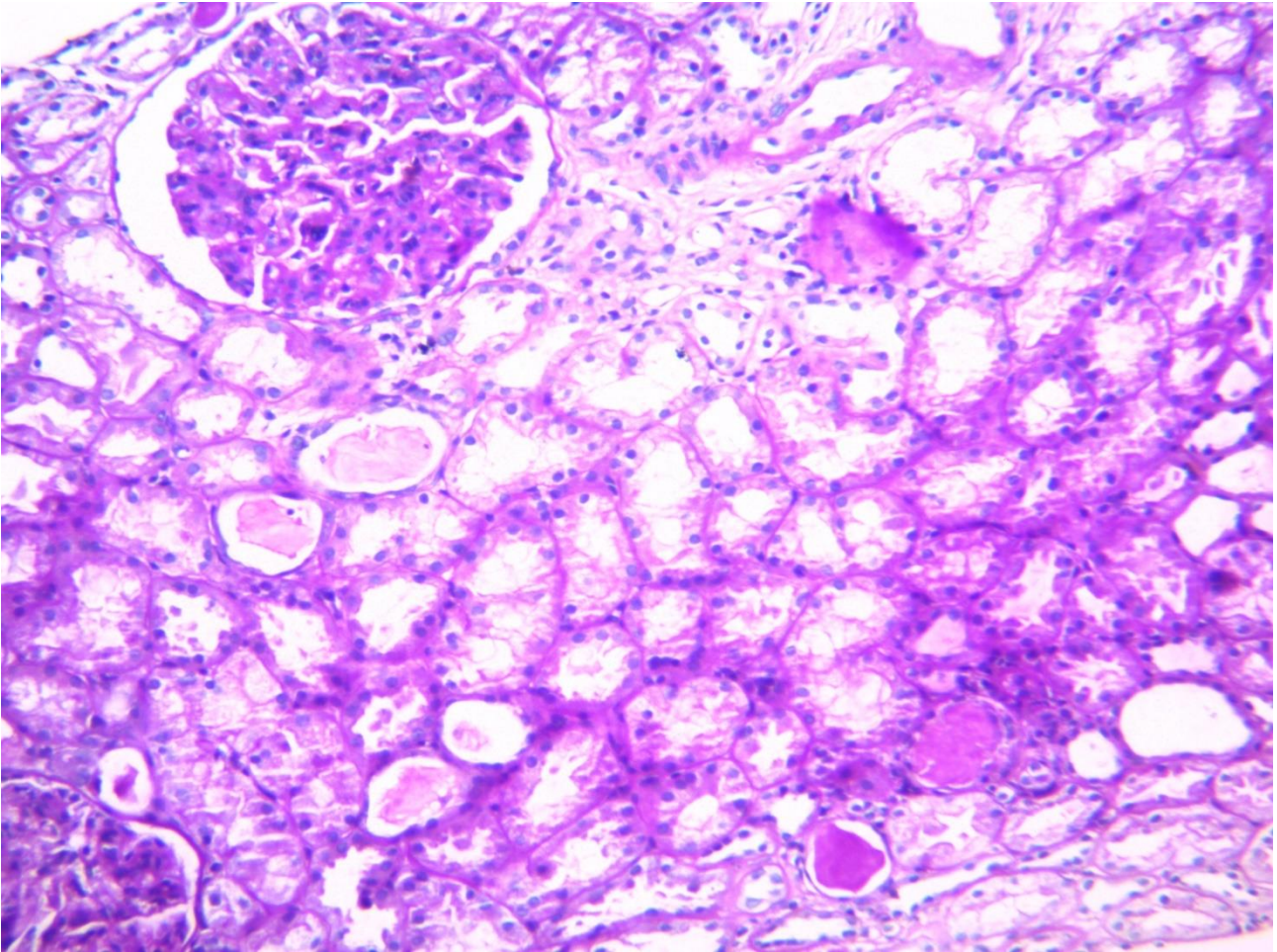


Figura 17. Tinción de PAS de biopsia renal, paciente caso clínico N°1. A nivel tubular cilindros proteicos. Aisladas dilataciones tubulares.

DIAGNÓSTICO ANATOMOPATOLOGICO:

GLOMERULONEFRITIS MEMBRANOPROLIFERATIVA DIFUSA.

DISCUSIÓN

El SS como enfermedad sistémica se asocia con un cuadro clínico heterogéneo, con frecuente superposición con otras entidades, lo cual supone un verdadero reto diagnóstico. Su vinculación a dos de las principales características de la enfermedad en SS: estimulación autoantigénica crónica (RF, crioglobulinemia y componente monoclonal); y alta actividad de la enfermedad (caracterizada por afectación de la piel y linfopenia), permiten delimitar claramente los grupos de pacientes como de alto y bajo riesgo

inmunológico.

La activación de células B policlonales puede entonces inducir crioglobulinemia, y consecuentemente, conducir a vasculitis sistémica y glomerulonefritis membranoproliferativa (MPGN): la segunda manifestación renal más común en el pSS.

En su forma secundaria, el síndrome de Sjogren se asocia a menudo con otras enfermedades autoinmunes. El área más común de confusión es con LES, habiéndose descrito una asociación entre el síndrome de Sjogren y LES en el 9-19% de los pacientes.

LES y otras causas de crioglobulinemia, son a su vez, diagnósticos diferenciales de GNMP inmuno mediada, entre las que se incluyen infección crónica (endocarditis y 'shunt' nephritis), infección viral (hepatitis C o B), y gammapatía monoclonal.

Si bien las crioglobulinas se detectan en casi el 10% de los pacientes con lupus eritematoso sistémico y artritis reumatoide, las manifestaciones clínicas de la vasculitis crioglobulinémica son mucho menos comunes en estos casos. Además, la ausencia de anemia hemolítica, y de marcadores específicos de actividad lúpica, y de compromiso renal en relación con ésta última, alejan una posible superposición de SS y LES; puesto que como se ha visto antes, no se ha informado nefritis lúpica (NL) en pacientes negativos para anticuerpos anti-dsDNA y anti-Sm.

Rara vez existe asociación entre síndrome de Sjögren con vasculitis sistémica de los vasos grandes o medianos. En este contexto, cabe señalar que pANCA en particular puede ocurrir en el síndrome de Sjögren, aunque rara vez hay una manifestación asociada de vasculitis.

El diagnóstico de vasculitis crioglobulinémica en el caso de esta paciente, con antecedentes de Sjogren/AR (14 – 16% ptes con SS), y síndrome nefrítico al ingreso, se sustenta en el patrón anatomopatológico de GNMP, observada en 60 a 80% de los casos; en contexto de paciente con lesión ulcerosa en miembros inferiores, con biopsia de piel con vasculitis leucocitoclástica (50% casos); que presenta además hipergammaglobulinemia moderada, con descenso severo de C3 y C4, a predominio de éste último; con resultado positivo para crioglobulinas mixtas (28/09/21).

La enfermedad renal, típicamente glomerulonefritis, se presenta en pacientes con síndrome

crioglobulinémico mixto, con proliferación endocapilar y depósitos subendoteliales y/o intraluminales de crioglobulinas, Ig y/o proteínas del complemento; no obstante, pueden observarse menos frecuentemente, aunque sin excluirse mutuamente, la glomerulonefropatía proliferativa mesangial, los trombos hialinos intraglomerulares, y la vasculitis con necrosis fibrinoide (aproximadamente 20, 25 y 30 por ciento, respectivamente). Podría considerarse el patrón de GNMP del caso asociada a crioglobulinas, insuficientemente tipificado, dado que no se dispone del estudio inmunohistoquímico directo exhaustivo de la muestra. Asimismo, sería concluyente el hallazgo por microscopía electrónica (ME) de los característicos depósitos electrodensos subendoteliales con la apariencia similar a la de una “huella dactilar”.

Es preciso destacar la importancia de la sospecha clínica de crioglobulinemia, aún con resultado negativo de las pruebas de laboratorio. Además, los niveles bajos de C4 son un marcador importante de la actividad de la enfermedad. No así el valor del criocrito.

TRATAMIENTO:

En fecha 15/08/17 previo a confirmación diagnóstica, ante la sospecha de cuadro de vasculitis sistémica con compromiso cutáneo - renal, se procedió a iniciar pulsos de corticoides (Metilprednisolona 1.5 gr total).

En fecha 08/09/2017 se indica inicio de pulso de ciclofosfamida a 500 mg/m² (3 pulsos totales).

En fecha 08/10/17 se indica 1° dosis de RITUXIMAB 1gr (375mg/m²sup). Esquema: 0 y 15 días.

Servicio Nefrología, Hemodiálisis y Trasplante Renal – HPC

FECHA	14/08/17	15/08/17	25/08/17	28/08/17	08/09/17	18/09/17	21/09/17	28/09/17	02/10/17	12/10/17
EVENTOS	Ingreso a internación	Pulso de corticoides			Pulso de ciclofosfamida					Egreso de internación
Laboratorio										
Hto (%)	25		28,6		25	27,2		21,5	24,3	25,2
HB (mg/dl)	8,5		9		7,9	8,8		6,5	7,4	7,6
GB (por mm3)	5400		15200		8200	7600		4630	3930	7950
PLT (por mm3)	245000		67000		204000	216000		87000	94000	184000
VES (mm/h)	116									
Uremia (mg/dl)	75	65	80		128	127		90	75	53
Creatinina (mg/dl)	1,3	1,4	1,4		1,5	2,09		1,2	0,94	1,09
Ionograma	134/4,8/100		141/3/105		120/3,8/84	124/5,6/87		140/3,61/101	140/3,85/100	140/4,92/96
LDH VR: 240-480 U/L								596		
Orina completa										
Densidad	1021					1008				
Ph	5					5				
Pr	2			0,26		1				
Leucocitos	6									
GR	Campo cubierto									
IPC (Pr/Cr U) mg/gr									425,29	
CiCr (ml/min)				24						
Inmunológico										
C3 (VN:103-145 mg/dl)		41		23					69	
C4 (vn:20 – 40 mg/dl)		1		1					2	
FAN VN: > 1/80		> 1/320 moteado homogéneo		> 1/320 patrón moteado						
AntiDNA				negativo						
Anti C1q		negativo								
ANCA p		negativo		negativo						
ANCA c		negativo		negativo						
Crioglobulinas		negativo		negativo			negativas	positivas		
Ac anti MBG		negativo		negativo						
FR cuantitativo		Positivo								
Ac anti péptido cíclico citrulinado (aCCP)	Positivo 15 U (R:0-10)									
ACA IgG		negativo		negativo						
ACA IgM		negativo		negativo						
Anti B2glicoproteína1		negativo		negativo						
COOMBS DIRECTA	negativa									
Anti Ro		positivo								
Anti La		negativo								
Anti Sm		negativo								
Anti Slt70		negativo								
Anti nRNP		negativo								
Proteínas Totales (VR 6 - 8 gr/dl)		5,5								
Albumina (VR 3,2 - 5,2)	3,4	3			3					
Globulina Alfa 1 (VR 0,1 - 0,3)		0,26								
Globulina Alfa 2 (VR 0,4 - 0,6)		0,78								
Globulina Beta 1 (VR 0,5 - 1,1)		0,4								
Globulina Gamma (VR 0,8 - 1,8)		0,3								
Antimitocondriales	negativo									
Anti musculo liso (aML)	negativo									

Tabla 29. Cuadro resumen de evolución clínica y laboratorio, durante la internación del paciente caso clínico N°1 (EH)

COMPLICACIONES:

- ✓ En fecha 18/08/17 complica con insuficiencia respiratoria aguda y crisis hipertensiva (18/08/17) en contexto de insuficiencia cardíaca izquierda secundaria a sobrecarga hídrica, tras pulso de corticoide y transfusión de 2 UPGR. Requiere vinculación a asistencia respiratoria mecánica (ARM), goteo de nitroglicerina inicial, con

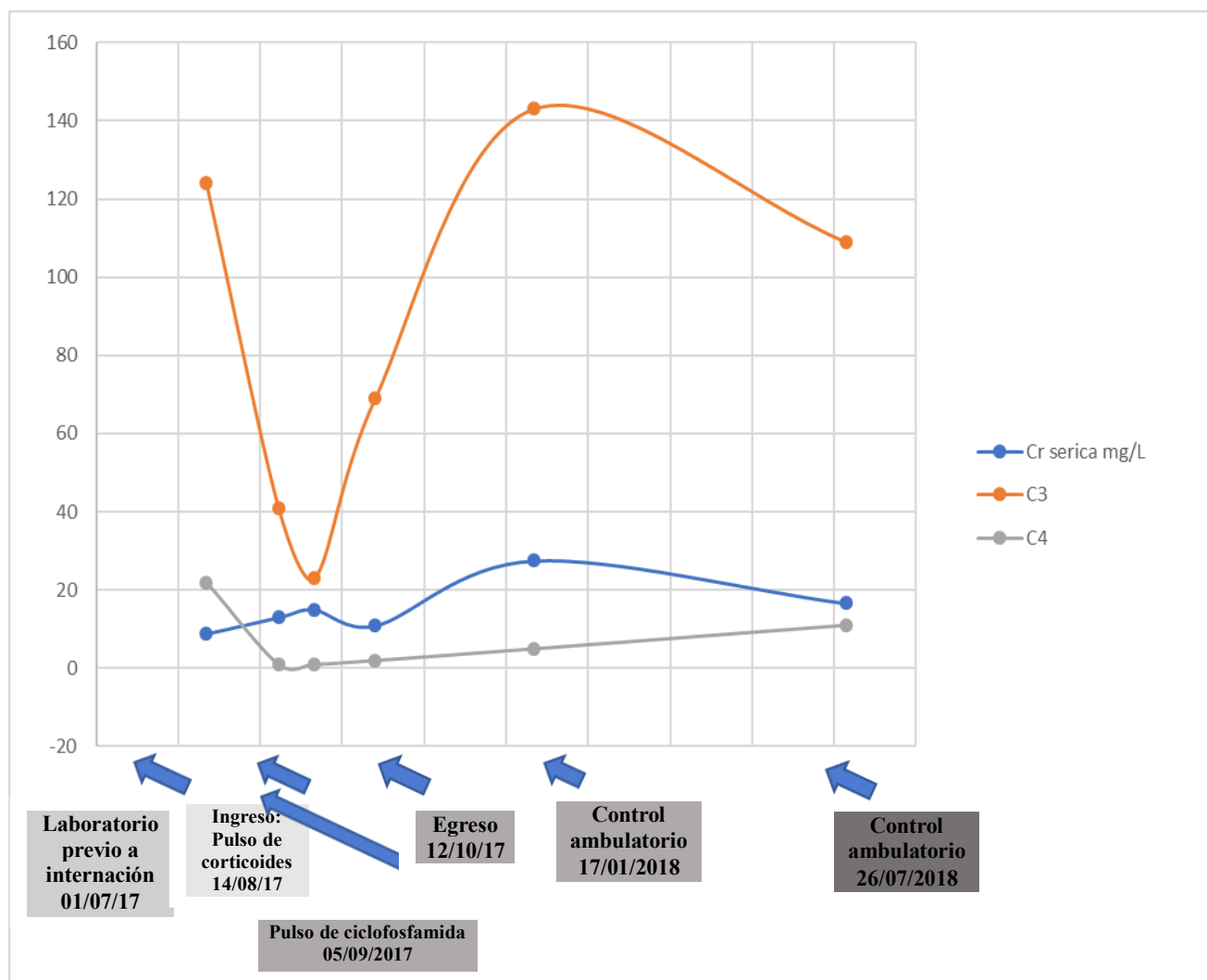
hipotensión asociada a sedoanalgesia, con requerimiento transitorio de inotrópicos. Recibe estímulo diurético con furosemida (100 mg en bolo e.v), con evolución clínica favorable, y extubación orotraqueal a las 48 hs.

- ✓ SIADH 2° CICLOFOSFAMIDA. Se proponen dos mecanismos posibles relacionados al desarrollo de hiponatremia: un mecanismo de tipo síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética por estímulo directo a nivel hipofisario; y un segundo mecanismo a nivel renal donde la Ciclofosfamida competiría con la ADH aumentando la permeabilidad al agua en el túbulo distal. Los estudios no son concluyentes con respecto a la frecuencia de este efecto adverso y actualmente sólo se dispone de series de casos o estudios retrospectivos y prospectivos en pequeña escala con dosis bajas de Ciclofosfamida. La incidencia de hiponatremia en estos trabajos ronda del 10% al 25% pero no hay datos acerca de los pacientes sometidos a dosis altas del fármaco.
- ✓ Bacteriemia a Enterococo Faecalis (23/09/17), por lo que realizó tratamiento inicial con vancomicina - meropenem rotando luego a AMS hasta completar 16 días. HC control negativos.

EXTERNACION Y SEGUIMIENTO AMBULATORIO

Alta hospitalaria 12/10/17 con creatinina serica al egreso: 1,09 mg/dl. Tratamiento al egreso: Prednisona 30 mg/día, omeprazol 20 mg/día, calcio 1 compr/día (aporte), acido folico, cotrimoxazol 800/160 mg (LMV), furosemida 40 mg/día. Atorvastatina 40 mg/día, enalapril 20 mg/día, amlodipina, carvedilol, acido fólico, complejo B, vitamina D.

Continuo en tratamiento con rituximab 1 ciclo cada 6 meses (10/2017 - 06/2018), prednisona en descenso hasta dosis de 5 mg/día; presentando evolución clínica estable en los próximos 12 meses al diagnostico, continuando en seguimiento con servicios de Reumatología y Nefrología.



	01/07/2017	14/08/2017	05/09/2017	12/10/2017	17/01/2018	26/07/2018
Cr serica mg/L	8,8	13	15	10,9	27,5	16,6
C3	124	41	23	69	143	109
C4	22	1	1	2	5	11

Figura 18. Evolucion de Creatininemia, C3, C4, paciente caso clínico N°1 (EH).

REINTERNACION (OCTUBRE 2018)

Ingresada para internación en sala general 02/10/18 por neumonía adquirida de la comunidad, tratada con AMS + claritromicina, presentando buena evolución clínica, otorgándose alta 05/10/18 con indicación de continuar con levofloxacina v.o hasta completar 15 días.

Reingresa 17/10/18 a UTI por cuadro de insuficiencia respiratoria con requerimiento de

intubación orotraqueal, y vinculación a ARM, en contexto de shock séptico 2º neumonía intrahospitalaria, con rescate de KPC, inicialmente tratada con meropenem - tigeciclina por 23 días, con evolución tórpida, agregando posteriormente infección asociada a acceso venoso central con rescate de Klebsiella Blee+, continuando con antibioterapia dirigida con meropenem. Complica con shock séptico refractario a aumento de inotrópicos, agregando paro cardiorrespiratorio, sin respuesta a maniobras de reanimación avanzada y finalmente fallece.

COMENTARIOS FINALES 1º CASO CLINICO:

En este caso, como para la mayoría de los pacientes con síndrome de crioglobulinemia mixta moderada a grave, era recomendable el tratamiento con glucocorticoides sistémicos en dosis altas en combinación con rituximab, en lugar de glucocorticoides sistémicos solos, que resulto ser la conducta inicial; o su combinación con ciclofosfamida (Grado 2 C) que fue el tratamiento instaurado tras infusión de corticoides. En relación con esto último, y a la bibliografía consultada, el uso ciclofosfamida se limita a situaciones en las que la terapia con rituximab no está disponible, o no se produce una respuesta clínica, o no se tolera. La PBR fue tardía, considerando la alta sospecha clínica de vasculitis sistémica desde el ingreso. La dosis de Rituximab empleada de 375 mg/m² de superficie corporal se consideró en el contexto del descenso severo de C4 que presentaba la paciente, y con ello del riesgo de complicar con enfermedad del suero pasiva aguda.

Posteriormente al tratamiento inmunosupresor de inducción, paciente logra estabilizar creatinina sérica en 1.09 mg/dl al egreso, con resolución de la ulcera cutánea MMI.

Continúa con control ambulatorio por Servicio de Reumatología con indicación de realizar ciclos de Rituximab cada 6 meses; estrategia que se ha convertido en la más utilizada durante los últimos años, reportándose porcentajes de remisión sostenida (seguimiento 36-48 meses) del 74-100% (en comparación con el 19-56% en pacientes no tratados con RTX de manera regular). La frecuencia de efectos adversos (incluyendo infecciones), es semejante a la reportada en estudios donde el RTX se administraba solo durante las recaídas. Desafortunadamente, la paciente del primer caso fallece por causa infecciosa sobreagregada. En este sentido, si bien debe remarcarse que una limitación de la administración preventiva de mantenimiento con RTX es que se corre el riesgo de sobretratar a aquellos pacientes que experimentarían remisión prolongada tras un único

ciclo de inducción con RTX (aproximadamente el 40%), no existen medios de identificar a estos últimos.

Por otra parte, el criterio médico de no indicación de plasmaféresis se sostuvo no solo por la ausencia de manifestaciones potencialmente mortales con las que podía asociarse el cuadro; sino más importante aún, al papel limitado del recambio plasmático en prevenir la formación de crioglobulinas; además la concentración de crioglobulina (a menudo medida como criocrito) no se correlaciona con la gravedad clínica ni con la respuesta al tratamiento.

CASO CLÍNICO N°2 (JS)

Paciente mujer, con fecha de nacimiento 31 de mayo de 1991. Consulta por primera vez a Nefrología en Hospital Provincial del Centenario, en abril de 2016 derivada desde Servicio de Reumatología por ERC estadio 4 (TFG 17 ml/min), en contexto de colagenopatía de reciente diagnóstico en estudio. Presenta como antecedentes patológicos personales, parotiditis crónica recurrente desde los 15 años; xerostomía y xeroftalmia; dolor en articulaciones metacarpofalángicas con rigidez matinal, e hipotiroidismo desde el 2014 (tratamiento con levotiroxina 50 mcg/día). Al momento de la consulta se encontraba normotensa (TA 120/70), refiriendo último episodio de parotiditis en enero 2016. En tratamiento con hidroxicloroquina 200 mg/día desde hacía 1 mes, indicado por Servicio de Reumatología, con medidas iniciales de nefroprotección consistentes en la restricción del uso de nefrotóxicos (AINES).

Servicio Nefrología, Hemodiálisis y Trasplante Renal – HPC

	17/03/2016	15/04/2016	01/10/2016	01/02/2017	01/04/2017
HTO (%)	29	30,5	26,6		
HB (mg/dl)	9,8	9,9	11		
GB (por mm3)	10000	8600			
Plaquetas (por mm3)	269000	322000			
Sideremia (ug/dl)	67				114
Ferritina (ug/L)	137				269
%sat (%)	20				39
TIBC (ug/dl)	328				293
VES (mm/h)	66	80	140		
LDH VR: 240-480 U/L		327			
Uremia (mg/dl)	74		90	77	104
Creatinina (mg/dl)	3,37	3,43	3,79	3,86	4,29
Uricemia (mg/dl)				5,1	
Calcemia (mg/dl)	8,5		8,3		8,6
TP (12" - 14")					11"
KPTT (25" - 45")					33"
Serologías virales (HIV/VHC/HVB)	Negativo	Negativo			
VDRL	Negativa				
Prueba de tuberculina (PPD)	Negativa				
Ionograma (mEq/L)		137/4,3	134/3,4	135/3,68/101	
TSH		<0,01			
T4		1,38			
Orina completa					
Densidad urinaria		1003			1003
Sedimento urinario		Hematies 2xCGA/Leucocitos 3xCGA			Hematies 1xCGA/Leucocitos 3xCGA
PH urinario		6,5			6,5
Orina 24 hs					
Prot (gr/24hs)		0,35		0,2	0,67
CICr (ml/min)	17,6	16		10	14
Inmunológico		15/04/2016	01/10/2016		01/04/2017
FAN		1/5120 patente moteado			
C3/C4/CH50		155/26/65	130/23		139/25
ACA IgM		Negativo			Negativo
ACA IgG		Negativo			Negativo
Beta2Glic		Negativo			Negativo
p-ANCA (MPO)		Negativo			Negativo
c-ANCA (PR3)		Negativo			Negativo
Anti MBG		Negativo			Negativo
Crioglobulinas		Negativo			Negativo
ENA		133			
Anti DNA		Negativo			Negativo
Anti SmD1		Negativo			Negativo
Anti RPN		Negativo			Negativo
Anti SA/Ro - 52 Kd		Positivo			Positivo
Anti SSB/LA		Positivo			Positivo
Anti SSA/RO - 60 Kd		Positivo			Positivo
Anti Scl70		Negativo			Negativo
Anti TPO (5 - 34)	35,9		31		
Anti tiroglobulina (10 - 115)			27,2		
Anti Histidil-RNA sintetasa (Jo-1)		Negativo			Negativo
Anti P ribosomal		Negativo			
Latex AR		113			70,8
Anti endomisio		Negativo			
Anti transglutaminasa		Negativo			
Proteínas Totales (VR 6 - 8 gr/dl)		7,8			8,43
Albumina (VR 3,2 - 5,2)		3,38			3,79
Globulina Alfa 1 (VR 0,1 - 0,3)		0,2			0,36
Globulina Alfa 2 (VR 0,4 - 1)		1,2			1,18
Globulina Beta 1 (VR 0,5 - 1,1)		0,8			0,56
Globulina Gamma (VR 0,8 - 1,8)		2,9			2,18

Tabla 30. Laboratorios del paciente caso clínico N°2 (JS)

DIAGNÓSTICOS DIFERENCIALES:

-LES

-SINDROME DE SJOGREN PRIMARIO

-NTI asociada a nefrotóxicos.

-NTI asociada a patología inmune: LES Vs Síndrome de nefritis tubulo - intersticial y uveítis (TINU) Vs IgG4.

ESTUDIOS COMPLEMENTARIOS:

- RMN macizo facial (02/2016): Aumento de tamaño de ambas parótidas, sin procesos expansivos ni colecciones.
- Urocultivo (04/2016): negativo.
- Ecografía renal (04/2016): RD 90 ECM 17 RI 92 ECM 13-14 mm. Aumento de ecogenicidad bilateral.
- PBR (19/05/2016) MO: Pequeño cilindro de tejido renal representativo de la porción cortical superficial. En los numerosos niveles realizados incluye hasta 5 glomérulos permeables con leve incremento de la matriz mesangial, sin evidencias significativas de proliferación de células homónimas. **Figura 19. Figura 21. Figura 23**

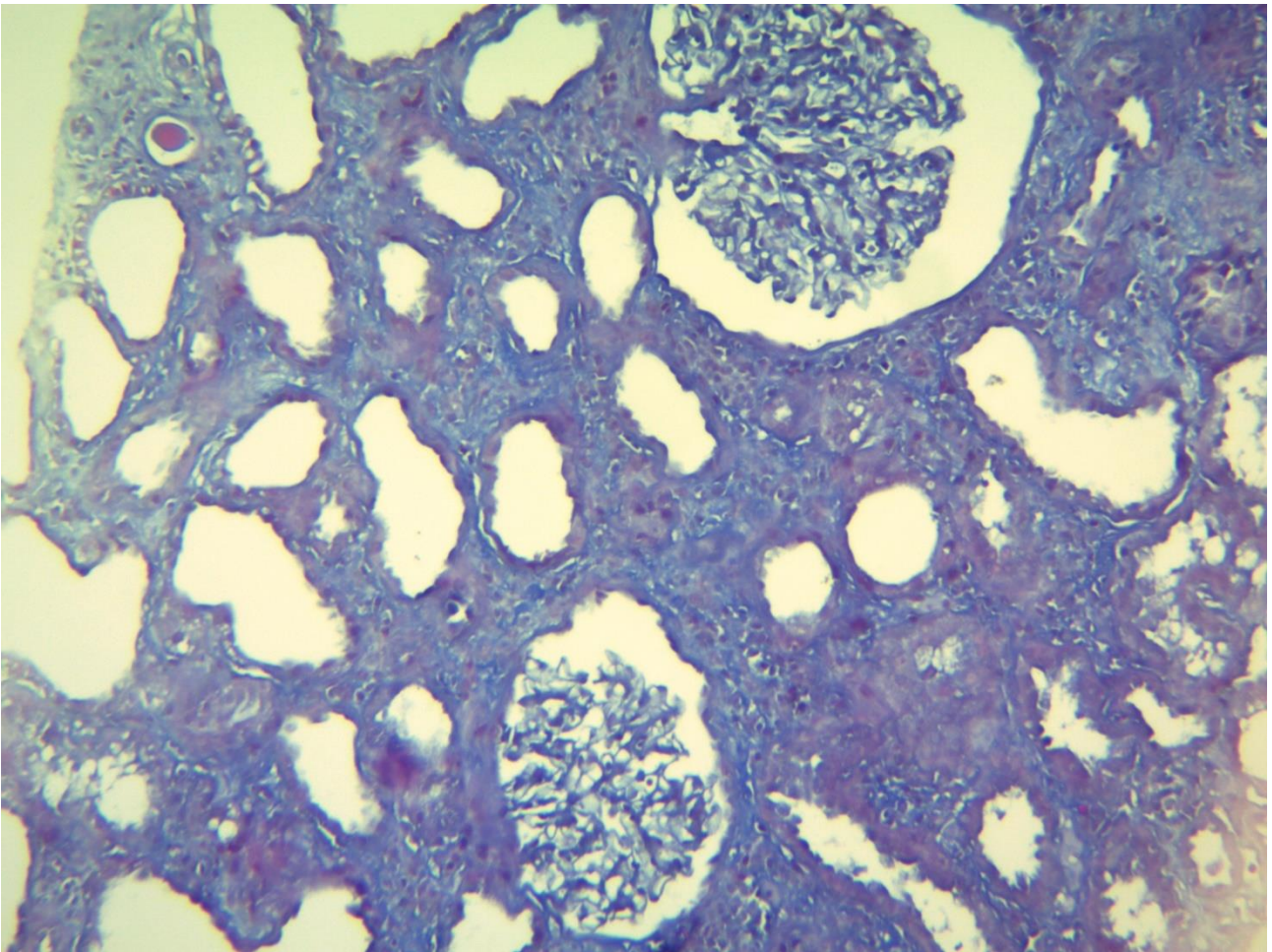


Figura 19. Tinción Tricrómica de Masson de biopsia renal, paciente caso clínico N°2. Destaca fibrosis intersticial con moderado infiltrado linfomonocitario con presencia de plasmocitos y focos de atrofia tubular con presencia de cilindros proteicos. Imagen de 2 glomerulos permeables con incremento de la matriz mesangial, sin proliferación significativa de células homónimas. Se aprecia hipertrofia de células epiteliales parietales glomerulares, de carácter segmentario.

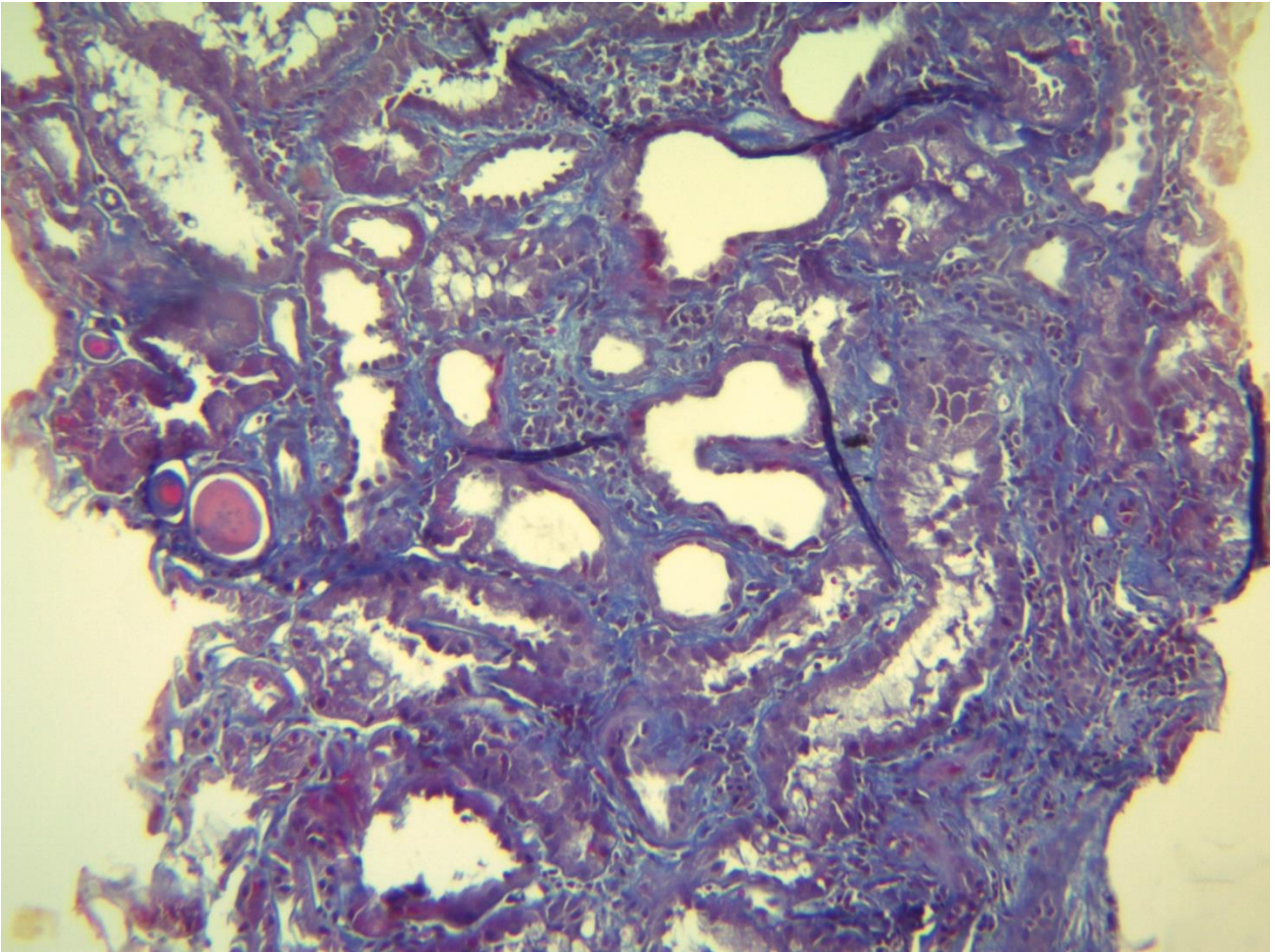


Figura 20. Tinción Tricrómica de Masson de biopsia renal, paciente caso clínico N°2. Destaca moderada fibrosis intersticial que se acompaña de moderado infiltrado linfomonocitario con presencia de plasmocitos y focos de atrofia tubular con presencia de cilindros proteicos. Arteriolas con leve engrosamiento hialino parietal.

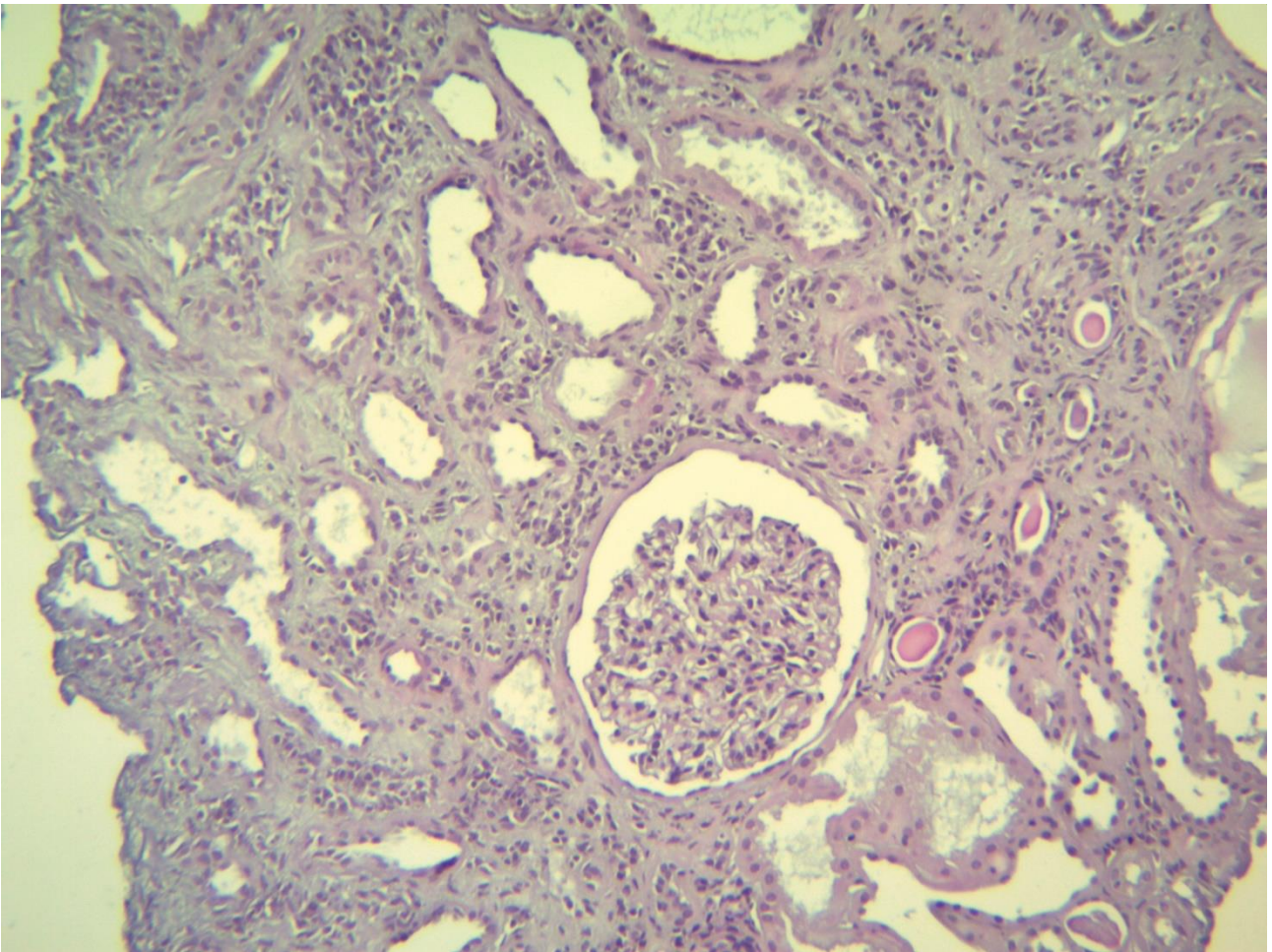


Figura 21. Tinción de Hematoxilina – Eosina, paciente caso clínico N°2. Destaca moderado infiltrado linfomonocitario con presencia de plasmocitos y focos de atrofia tubular con presencia de cilindros proteicos. Imagen de 1 glomerulo permeable con incremento de la matriz mesangial y leve proliferación de células homónimas.

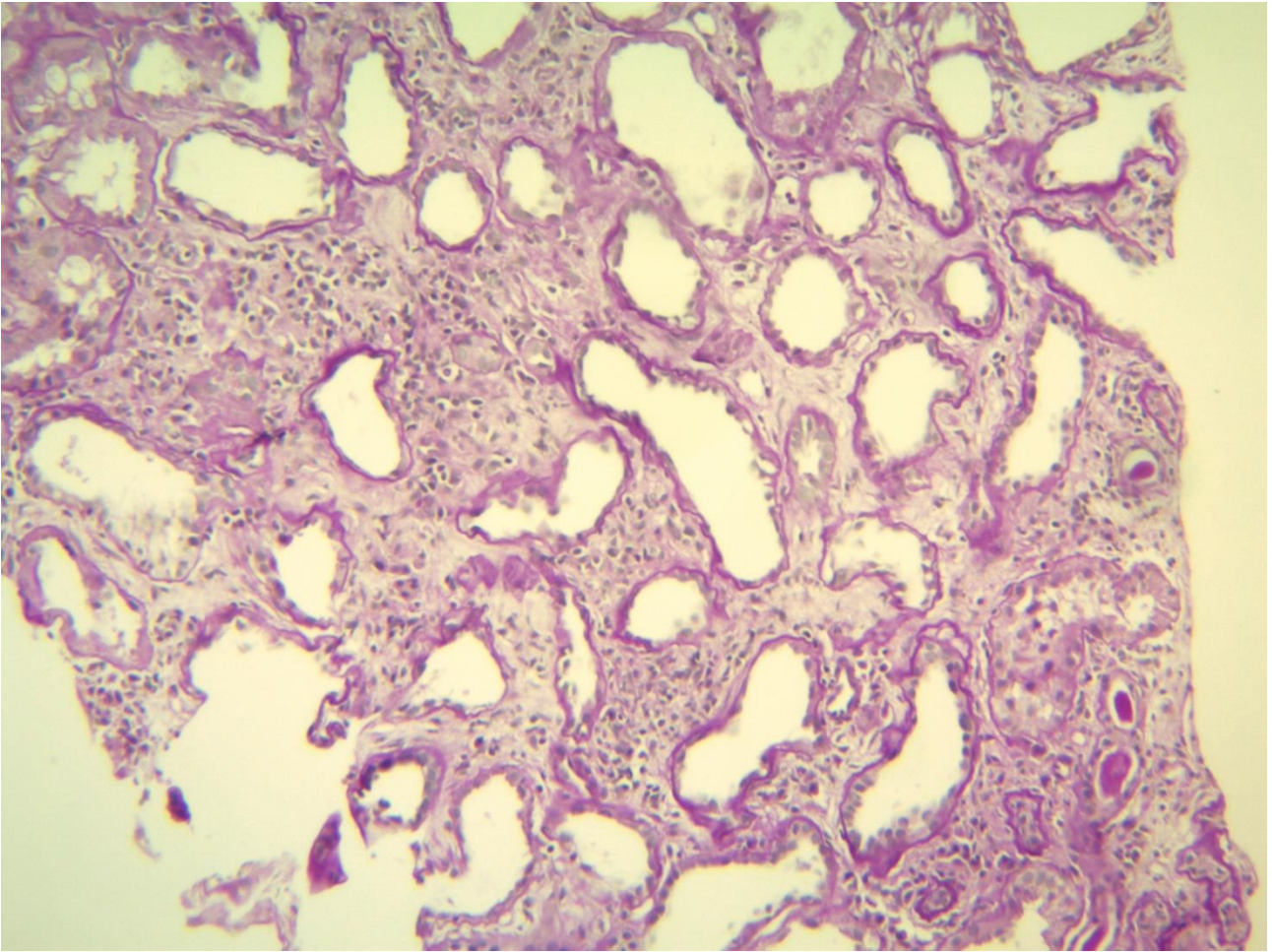


Figura 22. Tinción de PAS de biopsia renal, paciente caso clínico N°2. Se observa nuevamente fibrosis intersticial con infiltrado linfomonocitario, focos de atrofia tubular con presencia de escasos cilindros proteicos.

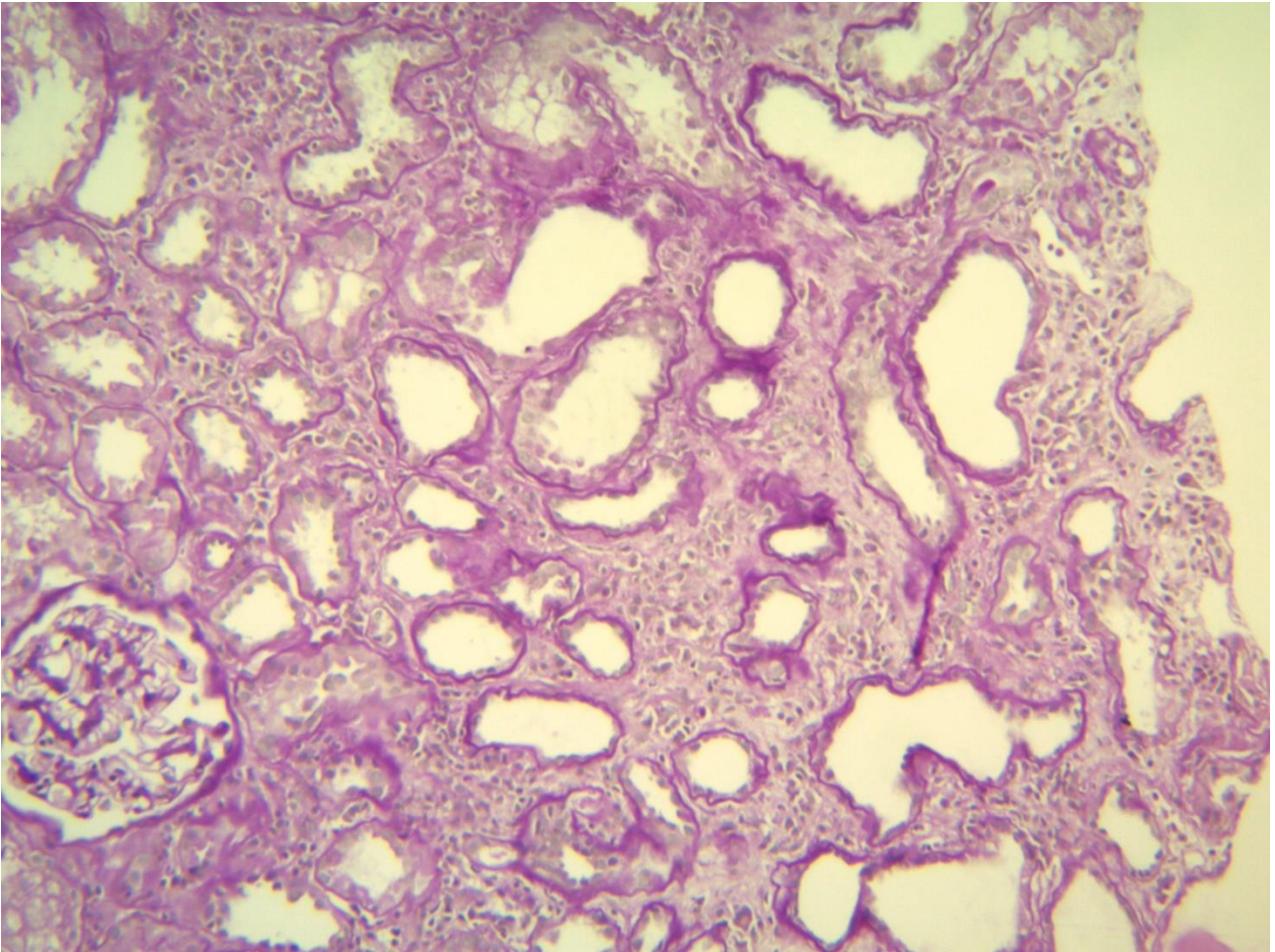


Figura 23. Tinción de PAS de biopsia renal, paciente caso clínico N°2. Imagen de 1 glomérulo permeable con leve incremento de la matriz mesangial, sin proliferación significativa de células homónimas.

DIAGNÓSTICO ANATOMOPATOLOGICO:

GLOMERULOPATIA MESANGIOPÁTICA ASOCIADA A MODERADO COMPROMISO TUBULO – INTERSTICIAL Y ATROFIA TUBULAR ESTIMATIVA DEL 30%.

Comentario: no es posible descartar afectación glomerular focal. IF: Depósitos inmunofluorescentes, granulares de IgM (+) de intensidad, localizados en mesangio glomerular y en algunas paredes arteriolares. No se evidencia depósitos de C3, C1q, fibrinógeno, IgG ni de IgA.

DISCUSIÓN:

El SS es una enfermedad autoinmune progresiva que afecta a las glándulas exocrinas principalmente a las salivares y lagrimales, presentándose como xerostomía y xeroftalmia. Aunque su diagnóstico es frecuente en adultos, la presentación en la edad juvenil es rara y, a menudo incompleta siendo frecuente la aparición de parotiditis recurrente como signo centinela. Entre los marcadores de autoinmunidad que se encuentran especialmente elevados se incluyen ANA, anti-SS-A/Ro, anti-SS-B/La, factor reumatoide e hipergammaglobulinemia, como es en el caso presentado.

La heterogeneidad de criterios diagnósticos y la ausencia de su validación en la edad juvenil - pediátrica hacen difícil el diagnóstico de SS en edades tempranas, precisando otras exploraciones complementarias como la gammagrafía o la biopsia de glándulas salivares, así como el seguimiento más prolongado.

Desde el punto de vista renal, la nefritis tubulointersticial (TIN) representa la enfermedad renal más frecuente que puede desarrollarse en el pSS; no obstante, resulta imperiosa la búsqueda cuidadosa de síntomas extra-renales cuando a un paciente se le diagnostica TIN, puesto que aún no se han descrito lesiones renales específicas de SS.

Un gran número de enfermedades sistémicas deben ser consideradas, además de síndrome de Sjögren; principalmente lupus eritematoso sistémico, sarcoidosis, nefritis intersticial y uveitis (TINU), enfermedad relacionada con IgG4 o vasculitis (típicamente se describe la poliarteritis nodosa).

Si bien en la historia natural de LES se distingue un periodo subclínico, seguido de una fase clínica con el debut de los síntomas y signos; y la fase comprendida entre el debut clínico y el diagnóstico queda muchas veces encuadrada dentro del grupo de la enfermedad indiferenciada del tejido conectivo; las lesiones tubulointersticiales en LES a menudo están asociadas a lesiones glomerulares severas. La negatividad de marcadores inmunológicos característicos de LES, anti DNAdc y anti RNP, lo desestiman como primera aproximación diagnóstica.

La enfermedad asociada a IgG4 tiene muchas similitudes con la presentación del pSS, como la hipergammaglobulinemia, las glándulas salivales inflamadas y la hipocomplementemia. No obstante, afecta típicamente a hombres de más de 60 años y el patrón pseudo-tumoral

de afectación de órganos no se ve típicamente en el pSS.

La insuficiencia renal en la sarcoidosis se asocia, fundamentalmente, en su forma aguda a la hipercalcemia y en su presentación crónica a la nefrocalcinosis. La insuficiencia renal por nefritis intersticial granulomatosa (NIG) en ausencia de afectación sarcoidea extrarrenal es un cuadro clínico extremadamente raro, y no concuerda con el del caso presentado.

El síndrome de TINU es una entidad rara; se define por la tríada: a) síndrome inflamatorio sistémico, con VSG elevada, aumento de inmunoglobulinas séricas, beta-2-microglobulina, anemia y anergia cutánea; b) nefropatía con proteinuria de tipo tubular proximal, glucosuria, leucocituria, y c) uveítis anterior bilateral que suele ser no granulomatosa. Los primeros signos y síntomas (astenia, pérdida de peso, vómitos, dolor abdominal, erupciones cutáneas, atralgias, fiebre, etc.) acostumbran a preceder en un mes a la tríada propia de la enfermedad. Si bien es más frecuente en mujeres, en edad juvenil (edad promedio 15 años), no se asocia con el cuadro clínico descripto.

Por último, NTIA inducida por fármacos representa una reacción de hipersensibilidad tipo IV independiente de la dosis; las presentaciones oligo-sintomáticas de ciertas NIA inducidas por fármacos a menudo dan lugar a un diagnóstico tardío. El infiltrado intersticial en NIA está compuesto predominantemente por linfocitos T, sin un depósito significativo de complemento o inmunoglobulinas.

En el presente caso no es posible confirmar la etiología de la enfermedad tubulointersticial desde el punto de vista histopatológico. Sin embargo, la ausencia de complejos inmunes detectables en la IF sugiere un mecanismo mediado por células T, que podría inferirse de causa secundaria que, en el contexto del perfil clínico – inmunológico de la paciente, puede enmarcarse en el Síndrome de Sjogren. Es primordial la sospecha clínica ante cuadros crónicos y poco específicos, a fin de advertir la presencia de esta enfermedad silente subyacente, evitando así su diagnóstico tardío; y en los casos con compromiso renal, la progresión de la ERC a estadio terminal.

SEGUIMIENTO AMBULATORIO

En fecha 07/2016 paciente es evaluada por Servicio de Trasplante para trasplante renal anticipado. Continúa así mismo seguimiento por Servicio de Reumatología en Hospital Provincial del Centenario, quien indica tratamiento de mantenimiento con hidroxicloroquina

200 mg/día, prednisona 10 mg/día en contexto de artralgias.

TRASPLANTE RENAL ANTICIPADO

En fecha 23/08/2017 se realiza trasplante renal – donante vivo relacionado (padre) sin complicaciones, a la edad de 25 años. Régimen de inmunosupresión instaurado: prednisona, tacrolimus, micofenolato sódico.

SEGUIMIENTO POSTRASPLANTE RENAL:

Evoluciona sin complicaciones, con inmunosupresión habitual, sin interurrencias.

Laboratorio Inmunológico control: (08/2019) C3 160, C4 30, FAN +1/5120, AC anti LA (+), Ac anti RO (+), Ac Anti RNP (-), Ac Anti SM (-).

Al mes de junio 2020, con función renal estable, Creatininemia 1.17mg/dl, FG medido de 108ml/min.

COMENTARIOS FINALES 2ºCASO CLINICO:

A través del segundo caso, se evidencia el diagnóstico tardío de pSS, asociado con un perfil fenotípico de la enfermedad absolutamente diferente al observado en el primer caso; resultando TIN la causa de ERCT; una lesión renal frecuente, de curso crónico y solapado, que como se observa nuevamente, destaca al SS como una enfermedad autoinmune de curso estable, aunque no benigno, encontrándose anticuerpos contra SSA (Ro) y SSB (La) como factores de mal pronóstico, presentes en la paciente expuesta.

CONCLUSIÓN

Es importante destacar la necesidad del pesquizaje de la enfermedad renal en pacientes con SS; debiendo realizarse dosaje de proteinuria, creatinina serica, clearance de creatinina (ClCr), niveles plasmáticos de electrolitos (incluidos bicarbonato y fosforo), Ph y osmolaridad urinaria en orina matutina al menos una vez al año en ausencia de diagnóstico de enfermedad renal manifiesta; o dos veces al año en pacientes con hipergammaglobulinemia o crioglobulinemia. Se requieren pruebas apropiadas para detectar el compromiso tubulointerstitial paucisintomático y evitar el desarrollo de ERC.

Frente a la sospecha de enfermedad glomerular, se debe realizar precozmente la biopsia renal; el hallazgo de GNMP nos obliga a descartar otras causas como LES, infecciones crónicas, gammopatias monoclonales. Así mismo no debiera suponerse TIN, hasta no realizarse biopsia que así lo confirme. Dado que la IRCT tambien ocurre en TIN, el seguimiento es mandatorio en estos pacientes.

Durante la última década se han realizado importantes avances en la comprensión de la patogénesis de SS. Las terapias dirigidas a las células B, con agotamiento de las células B utilizando el anticuerpo antiCD20 (Rituximab), y la inhibición de BAFF, han arrojado resultados alentadores en esta enfermedad. Sin embargo, SS no debe tratarse como una enfermedad puramente inducida por células B.

Mejorar el conocimiento de la fisiopatología en pSS es la condición obligatoria para optimizar resultados en grupos de investigación, y diseñar nuevas estrategias terapéuticas efectivas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Carolina Diez Morrondo, J.M.. José Manuel Lema Gontad, Noelia Álvarez Rivas, Antonio Atanes Sandoval, Francisco Javier De Toro Santos, J.A.. José Antonio Pinto Tasende, Fausto Galdo. Aspectos actuales del síndrome de Sjögren: etiopatogenia, manifestaciones clínicas, diagnóstico y tratamiento. DOI: 10.1016/j.semreu.2010.02.006
2. Nasser Abdel Polanco, María Virgilia Soto Abraham y Francisco Rodríguez Castellanos. Síndrome de Sjögren y acidosis tubular renal distal reversible: una mirada a sus manifestaciones renales REV COLOMB REUMATOL. 2013;20(4):250-254.
3. Sociedad Argentina de Reumatología. Grupo de estudio Síndrome de Sjögren. 2016, Consenso argentino de diagnóstico y tratamiento de síndrome de Sjögren primario.
4. Brito-Zerón P, Ramos-Casals M, on behalf of the EULAR-SS task force group. Advances in the understanding and treatment of systemic complications in Sjögren's syndrome. Curr Opin Rheumatol, 2014. págs. 26 (5):520–527 12.
5. Farid Arman, Hania Shakeri, Niloofar Nobakht, Anjay Rastogi, Mohammad Kamgar. A Case of Kidney Involvement in Primary Sjögren's Syndrome. ISSN 1941-5923 © Am J Case Rep, 2017; 18: 622-626 DOI: 10.12659/AJCR.903476.
6. Manuel Ramos-Casals, R.Solans, J. Rosas, M. Camps, A.Gil, J. del Pino-Montes, J. Calvo-Alen, J.Jimenez-Alonso, M. Micó, J. Beltrán, R. Belenguer, L. Pallares, and the GEMESS Study Group. "Primary Sjögren Syndrome in Spain Clinical and Immunologic Expression in 1010 Patients"
7. Malladi, A. S. et al. Primary Sjögren's syndrome as a systemic disease: a study of participants enrolled in an international Sjögren's syndrome registry. Arthritis Care Res. 64, 911–918 (2012).
8. Andreas V. Goules, Ioanna P. Tatouli, Haralampos M. Moutsopoulos, and Athanasios G. Tzioufas. Clinically Significant Renal Involvement in Primary Sjögren's Syndrome. ARTHRITIS

9. Lin, D.-F. et al. Clinical and prognostic characteristics of 573 cases of primary Sjögren's syndrome. *Chin. Med. J. (Engl.)* 123, 3252–3257 (2010).
10. Hélène François and Xavier Mariette. "Renal involvement in primary Sjögren syndrome". *NATURE REVIEWS. NEPHROLOGY. VOLUME 12. FEBRUARY 2016*
11. Ramos-Casals M, Brito-Zerón, et al. Topical and systemic medications for the treatment of primary Sjögren's syndrome. *Nat Rev Rheumatol* 2012, págs. 8:399–411.
12. Baldini C, Pepe P, Quartuccio L, et al. Primary Sjögren's syndrome as a multiorgan disease: impact of the serological profile on the clinical presentation of the disease in a large cohort of Italian patients. *Rheumatology (Oxford)*, 2014 págs. 53:839-844.
13. H. Corominas et al. Síndrome de Sjögren. 2008, *Reumatología clínica*, págs. 4 Supl 1:S22-7
14. Silvana Madeline Meza Avellán. "Estudio Retrospectivo del Síndrome de Sjögren en el Instituto Ecuatoriano de Seguridad Social (I.E.S.S) en el período 2003 al 2013 en la ciudad de Guayaquil". *UNIVERSIDAD DE GUAYAQUIL FACULTAD PILOTO DE ODONTOLOGÍA* .
15. Vitali, C. 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.* 61, 554–558 (2002).
16. Nocturne, G. & Mariette, X. Advances in understanding the pathogenesis of primary Sjögren's syndrome. 2013, *Nat. Rev. Rheumatol.* advance online publication, pág. doi:10.1038/nrrheum.2013.
17. Lessard, C. J. et al. Identification of multiple Sjögren's syndrome susceptibility loci [abstract OP0020]. *Ann. Rheum. Dis.* 72 (Suppl. 3), 54 (2013).

18. wakiri, D. et al. Epstein–Barr virus (EBV)- encoded small RNA is released from EBVinfected cells and activates signaling from Tolllike receptor 3. *J. Exp. Med.* 206, 2091–2099 (2009).
19. Nandula, S. R., Scindia, Y. M., Dey, P., Bagavant, H. & Deshmukh, U. S. Activation of innate immunity accelerates sialoadenitis in a mouse model for Sjögren’s syndrome-like disease. *Oral Dis.* 17, 801–807 (2011).
20. Gottenberg, J. E. Primary Sjögren’s syndrome: pathophysiological, clinical and therapeutic advances. *Joint Bone Spine* 76, 591–594 (2009).
21. Sisto, M. et al. A failure of TNFAIP3 negative regulation maintains sustained NF- κ B activation in Sjögren’s syndrome. *Histochem. Cell Biol.* 135, 615–625 (2011).
22. Hall, J. C. et al. Precise probes of type II interferon activity define the origin of interferon signatures in target tissues in rheumatic diseases. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 109, 17609–17614 (2012).
23. Tzioufas, A. G., Tsonis, J. & Moutsopoulos, H. M. Neuroendocrine dysfunction in Sjögren’s syndrome. *Neuroimmunomodulation* 15, 37–45 (2008).
24. Walzer, T., Dalod, M., Robbins, S. H., Zitvogel, L. & Vivier, E. Natural-killer cells and dendritic cells: “l’union fait la force”. *Blood* 106, 2252–2258 (2005).
25. Mariette, X. et al. The level of BlyS (BAFF) correlates with the titre of autoantibodies in human Sjögren’s syndrome. *Ann. Rheum. Dis.* 62, 168–171 (2003).
26. Daridon, C. et al. Aberrant expression of BAFF by B lymphocytes infiltrating the salivary glands of patients with primary Sjögren’s syndrome. *Arthritis Rheum.* 56, 1134–1144 (2007).
27. Lavie, F. et al. B-cell activating factor of the tumour necrosis factor family expression in

- blood monocytes and T cells from patients with primary Sjögren's syndrome. *Scand. J. Immunol.* 67, 185–192 (2008).
28. Theander, E. et al. Lymphoid organisation in labial salivary gland biopsies is a possible predictor for the development of malignant lymphoma in primary Sjögren's syndrome. *Ann. Rheum. Dis.* 70, 1363–1368 (2011).
29. Ambrus, J. L. Jr & Fauci, A. S. Human B lymphoma cell line producing B cell growth factor. *J. Clin. Invest.* 75, 732–739 (1985).
30. Shen, L. et al. Development of autoimmunity in IL-14 α -transgenic mice. *J. Immunol.* 177, 5676–5686 (2006).
31. Perrier, S. et al. Increased serum levels of interleukin 10 in Sjögren's syndrome; correlation with increased IgG1. *J. Rheumatol.* 27, 935–939 (2000).
32. Tengner, P., Halse, A. K., Haga, H. J., Jonsson, R. & Wahren-Herlenius, M. Detection of anti-Ro/ SSA and anti-La/SSB autoantibody-producing cells in salivary glands from patients with Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum.* 41, 2238–2248 (1998).
33. Candon, S., Gottenberg, J. E., Bengoufa, D., Chatenoud, L. & Mariette, X. Quantitative assessment of antibodies to ribonucleoproteins in primary Sjögren syndrome: correlation with B-cell biomarkers and disease activity. *Ann. Rheum. Dis.* 68, 1208–1212 (2009).
34. Topfer, F., Gordon, T. & McCluskey, J. Intra- and intermolecular spreading of autoimmunity involving the nuclear self-antigens La (SS-B) and Ro (SS-A). *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 92, 875–879 (1995).
35. Ishimaru, N. et al. Development of autoimmune exocrinopathy resembling Sjögren's syndrome in estrogen-deficient mice of healthy background. *Am. J. Pathol.* 163, 1481–1490 (2003).
36. Ishimaru, N. et al. Expression of the retinoblastoma protein RbAp48 in exocrine glands

leads to Sjögren's syndrome-like autoimmune exocrinopathy. *J. Exp. Med.* 205, 2915–2927 (2008).

37. Kapsogeorgou, E. K., Moutsopoulos, H. M. & Manoussakis, M. N. Functional expression of a costimulatory B7.2 (CD86) protein on human salivary gland epithelial cells that interacts with the CD28 receptor, but has reduced binding to CTLA4. *J. Immunol.* 166, 3107–3113 (2001).

38. Manoussakis, M. N. et al. Expression of B7 costimulatory molecules by salivary gland epithelial cells in patients with Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum.* 42, 229–239 (1999).

39. Gong, Y. et al. Salivary gland epithelial cells are capable to directly induce the differentiation of IL-21-secreting follicular helper CD4 T cells in primary Sjögren's syndrome [abstract]. *Arthritis Rheum.* 63 (Suppl. 10), 774 (2011).

40. Ittah, M. et al. B cell-activating factor of the tumor necrosis factor family (BAFF) is expressed under stimulation by interferon in salivary gland epithelial cells in primary Sjögren's syndrome. *Arthritis Res. Ther.* 8, R51 (2006).

41. Kapsogeorgou, E. K., Abu-Helu, R. F., Moutsopoulos, H. M. & Manoussakis, M. N. Salivary gland epithelial cell exosomes: A source of autoantigenic ribonucleoproteins. *Arthritis Rheum.* 52, 1517–1521 (2005).

42. Rasmussen A, Ice JA, Li H, et al. Comparison of the American-European Consensus Group Sjögren's syndrome classification criteria to newly proposed American College of Rheumatology criteria in a large, carefully characterised sicca cohort. *Ann Rheum Dis* 2014; 73:31–38.

43. Cornec D, Saraux A, Cochener B, et al. Level of agreement between 2002 American-European Consensus Group and 2012 American College of Rheumatology classification criteria for Sjögren's syndrome and reasons for discrepancies. *Arthritis Res Ther* 2014;16:R74.

44. Maëlle Le Goff, Divi Cornec, Sandrine Jousse-Joulin, Dewi Guellec, Sebastian Costa, Thierry Marhadour, Rozenn Le Berre, Steeve Genestet, Béatrice Cochener, Sylvie Boisrame-Gastrin, Yves Renaudineau, Jacques-Olivier Pers, Alain Saraux and Valérie Devauchelle-Pensec. "Comparison of 2002 AECG and 2016 ACR/ EULAR classification criteria and added value of salivary gland ultrasonography in a patient cohort with suspected primary Sjögren's syndrome". Le Goff et al. *Arthritis Research & Therapy* (2017) 19:269 DOI 10.1186/s13075-017-1475-x.
45. Raphaèle Seror, Philippe Ravaud, Simon J Bowman, Gabriel Baron, Athanasios Tzioufas, Elke Theander, Jacques-Eric Gottenberg, Hendrika Bootsma, Xavier Mariette, Claudio Vitali; on behalf of the EULAR Sjögren's Task Force EULAR Sjögren's syndrome disease activity index: development of a consensus systemic disease activity index for primary Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis* 2010;69:1103–1109. doi:10.1136/ard.2009.110619
46. Pilar Brito-Zerón, Elke Theander, Chiara Baldini, Raphaèle Seror, Soledad Retamozo, Luca Quartuccio, Hendrika Bootsma, Simon J Bowman, Thomas Dörner, Jacques-Eric Gottenberg, Xavier Mariette, Stefano Bombardieri, Salvatore de Vita, Thomas Mandl, Wan-Fai Ng, Aike A. Kruize, Athanasios Tzioufas, Claudio Vitali, Jill Buyon, Peter Izmirly, Robert Fox, Manuel Ramos-Casals & on behalf of the EULAR Sjögren Syndrome Task Force. "Early diagnosis of primary Sjögren's syndrome: EULAR-SS task force clinical recommendations"
47. Ramos-Casals M, Brito-Zeron P, Font J (2007) The overlap of Sjogren's syndrome with other systemic autoimmune diseases. *Semin Arthritis Rheum*36(4):246–255.
48. Manoussakis MN, Georgopoulou C, Zintzaras E et al (2004) Sjogren's syndrome associated with systemic lupus erythematosus: clinical and laboratory profiles and comparison with primary Sjogren's syndrome. *Arthritis Rheum* 50(3):882–891.
49. Gilboe IM, Kvien TK, Uhlig T, Husby G. Sicca symptoms and secondary Sjogren's syndrome in systemic lupus erythematosus: comparison with rheumatoid arthritis and correlation with disease variables. *Ann Rheum Dis* 2001;60:1103-9.

50. Nossent JC, Swaak AJ. Systemic lupus erythematosus VII: frequency and impact of secondary Sjogren's syndrome. *Lupus* 1998;7:231-4.
51. Janwityanuchit S, Verasertriyom O, Vanichapuntu M, Vatanasuk M: Anti-Sm: its predictive value in systemic lupus erythematosus. *Clin Rheumatol* 1993;12:350–353.
52. E. Feist, A. Hermann, A. Dankof et al. Vaskulopathien bei Sjögren-Syndrom *Rheumatol* 2009 • 68:305–311 DOI 10.1007/s00393-008-0400-8.
53. Ramos-Casals M, Anaya JM, Garcia-Carrasco M et al (2004) Cutaneous vasculitis in primary Sjogren syndrome: classification and clinical significance of 52 patients. *Medicine (Baltimore)* 83(2):96–106.
54. Ramos-Casals M, Nardi N, Brito-Zeron P et al (2006) Atypical autoantibodies in patients with primary Sjogren syndrome: clinical characteristics and follow-up of 82 cases. *Semin Arthritis Rheum* 35(5):312–321.
55. M. Marinovic. Immunodeficiencies and their relation with autoimmune diseases. *Rev.med.clin.condes-2012;23(4)* 484 – 491
56. Wada T, Motoo Y, Ohmizo R, et al. Association of mixed connective tissue disease. Sjogren's syndrome and autoimmune hepatitis: Report of a case. *Jpn J Med* 1991; 30:278-280. DOI: 10.2169/internalmedicine1962.30.278
57. Ioannis JP, Vassiliou VA, Moutsoporulos HM. Long-term risk of mortality and lymphoproliferative disease and predictive classification of primary Sjogren's syndrome. *Arthritis Rheum*, 2002 págs. 46:741-747.
58. Lendrem D, Mitchell S, McMeekin P, et al., UK primary Sjogren's Syndrome Registry. Health-related utility values of patients with primary Sjogren's syndrome and its predictors. *Ann Rheum Dis* 2014; 73:1362–1368.

59. Seror R, Gottenberg JE, Devauchelle-Pensec V, et al. European league against Rheumatism Sjögren's syndrome disease activity index and European league against Rheumatism Sjögren's syndrome patient-reported index: a complete picture of primary Sjögren's syndrome patients. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2013; 65:1358–1364.
60. Alexander EL, Arnett FC, Provost TT, Stevens MB (1983) Sjogren's syndrome: association of antiRo(SS-A) antibodies with vasculitis, hematologic abnormalities and serologic hyperreactivity. *Ann Intern Med* 98(2):155–159.
61. V.Durigana, A.Secco, V.Duarte. Manifestaciones cutáneas extraglandulares en pacientes con síndrome de Sjögren primario. *rev colomb reumatol.*2018;25(2):79–84.
62. Mittie K. Doyle, MD. "Vasculitis Associated with Connective Tissue Disorders". *Current Rheumatology Reports* 2006, 8:312–316
63. L Quartuccio, M Isola, C Baldini, et al. Clinical and biological differences between cryoglobulinaemic and hypergammaglobulinaemic purpura in primary Sjögren's syndrome: results of a large multicentre study. *Scand J Rheumatol* 2014. DOI: 10.3109/03009742.2014.923931.
64. Manuel Ramos-Casals, John H Stone, Maria C Cid, Xavier Bosch. The cryoglobulinaemias. *Lancet* 2012; 379: 348–60 Published Online August 24, 2011 DOI:10.1016/S0140-6736(11)60242-0
65. Cacoub et al. Cryoglobulinemia. *The American Journal of Medicine* (2015) 128, 950-955.
66. Tzioufas AG, Boumba DS, Skopouli FN, Moutsopoulos HM (1996) Mixed monoclonal cryoglobulinemia and monoclonal rheumatoid factor crossreactive idiotypes as predictive factors for the development of lymphoma in primary Sjogren's syndrome. *Arthritis Rheum* 39(5):767–772.

67. Baimpa E, Dahabreh IJ, Voulgarelis M, Moutsopoulos HM. Hematologic manifestations and predictors of lymphoma development in primary Sjögren syndrome: clinical and pathophysiologic aspects. *Medicine (Baltimore)* 2009; 88: 284–93.
68. Ramos-Casals M, Loustaud-Ratti V, De Vita S, et al, for the SS-HCV Study Group. Sjögren syndrome associated with hepatitis C virus: a multicenter analysis of 137 cases. *Medicine (Baltimore)* 2005; 84: 81–89.
69. Ramos-Casals M, Trejo O, García-Carrasco M, Cervera R, Font J. Mixed cryoglobulinaemia: new concepts. *Lupus* 2000; 9: 83–91.
70. García-Carrasco M, Ramos-Casals M, Cervera R, et al. Cryoglobulinaemia in systemic lupus erythematosus: prevalence and clinical characteristics in a series of 122 patients. *Semin Arthritis Rheum* 2001; 30: 366–73.
71. Brouet JC, Clauvel JP, Danon F et al (1974) Biologic and clinical significance of cryoglobulins. A report of 86 cases. *Am J Med* 57(5):775–788.
72. Benjamin Terrier et al. Management of non infectious mixed cryoglobulinemia vasculitis: data from 242 cases included in the CryoVass survey. *BLOOD JOURNAL*, 21 JUNE 2012 VOLUME 119, NUMBER 25.
73. Zintzaras, E., Voulgarelis, M. & Moutsopoulos, H. M. The risk of lymphoma development in autoimmune diseases: a metaanalysis. *Arch. Intern. Med.* 165, 2337–2344 (2005).
74. Theander, E. et al. Lymphoma and other malignancies in primary Sjögren's syndrome: a cohort study on cancer incidence and lymphoma predictors. *Ann. Rheum. Dis.* 65, 796–803 (2006).
75. Johnsen, S. J. et al. Risk of non-hodgkin's lymphoma in primary Sjögren's syndrome: a population-based study. *Arthritis Care Res. (Hoboken)* 65, 816–821 (2013)

76. Anaya, J. M., McGuff, H. S., Banks, P. M. & Talal, N. Clinicopathological factors relating malignant lymphoma with Sjögren's syndrome. *Semin. Arthritis Rheum.* 25, 337–346 (1996)
77. Voulgarelis, M., Dafni, U. G., Isenberg, D. A. & Moutsopoulos, H. M. Malignant lymphoma in primary Sjögren's syndrome: a multicenter, retrospective, clinical study by the European Concerted Action on Sjögren's Syndrome. *Arthritis Rheum.* 42, 1765–1772 (1999)
78. Quartuccio, L. et al. BlyS upregulation in Sjögren's syndrome associated with lymphoproliferative disorders, higher ESSDAI score and B-cell clonal expansion in the salivary glands. *Rheumatology (Oxford)* 52, 276–281 (2013).
79. Mariette, X. et al. Germinal and somatic abnormalities of the TNFAIP3 gene support a two-hit hypothesis of lymphomagenesis in autoimmune disease [abstract]. *Arthritis Rheum.* 63 (Suppl. 10), 161 (2011)
80. O. Ardila-Suarez et al. Enfermedad relacionada con IgG4: revisión concisa de la literatura. *Reumatol Clin.* 2017;13(3):160–166
81. Ramos-Casals, Pilar Brito-Zerón, Mario García-Carrasco, and Josep Font. "Sarcoidosis or Sjögren Syndrome? Clues to Defining Mimicry or Coexistence in 59 Cases". *Medicine*. Volume 83, Number 2, March 2004
82. R. Morlà Novell^a, M. Samper Anquela^b, J. Azemar Mallard^b. Síndrome TINU (nefritis tubulointerstitial con uveítis). *Revista Española de Reumatología*. Volumen 28. Número 5. páginas 280-282 (junio 2001).
83. Bossini, N. et al. Clinical and morphological features of kidney involvement in primary Sjögren's syndrome. *Nephrol. Dial. Transplant.* 16, 2328–2336 (2001).
84. Maripuri, S. et al. Renal involvement in primary Sjögren's syndrome: a clinicopathologic study. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 4, 1423–1431 (2009)
85. Ren, H. et al. Renal involvement and follow-up of 130 patients with primary Sjögren's syndrome. *J. Rheumatol.* 35, 278–284 (2008).

86. Haque, S. K., Ariceta, G. & Batlle, D. Proximal renal tubular acidosis: a not so rare disorder of multiple etiologies. *Nephrol. Dial. Transplant.* 27, 4273–4287 (2012)
87. Kim, Y. K. et al. Acquired Gitelman syndrome in a patient with primary Sjögren syndrome. *Am. J. Kidney Dis.* 52, 1163–1167 (2008)
88. Hirschberger, O. et al. Acquired Gitelman syndrome associated with Sjögren's syndrome and scleroderma [French]. *Rev. Méd. Interne.* 32, e96–e98 (2011)
- 89 Casatta, L., Ferraccioli, G. F. & Bartoli, E. Hypokalaemic alkalosis, acquired Gitelman's and Bartter's syndrome in chronic sialoadenitis. *Br. J. Rheumatol.* 36, 1125–1128 (1997)
90. Matignon, M. et al. Clinical and morphologic spectrum of renal involvement in patients with mixed cryoglobulinemia without evidence of hepatitis C virus infection. *Medicine (Baltimore)* 88, 341–348 (2009).
91. D'Amico, G. & Fornasieri, A. Cryoglobulinemic glomerulonephritis: a membranoproliferative glomerulonephritis induced by hepatitis C virus. *Am. J. Kidney Dis.* 25, 361–369 (1995)
92. Goules, A. V., Tatouli, I. P., Moutsopoulos, H. M. & Tzioufas, A. G. Clinically significant renal involvement in primary Sjögren's syndrome: clinical presentation and outcome. *Arthritis Rheum.* 65, 2945–2953 (2013)
93. Sethi, S. & Fervenza, F. C. Membranoproliferative glomerulonephritis—a new look at an old entity. *N. Engl. J. Med.* 366, 1119–1131 (2012).
94. Leadbetter, E. A. et al. Chromatin–IgG complexes activate B cells by dual engagement of IgM and Toll-like receptors. *Nature* 416, 603–607 (2002)
95. Zaidan et al. Spectrum and Prognosis of Non infectious Renal Mixed Cryoglobulinemic GN. *J Am Soc Nephrol* 2015. doi: 10.1681/ASN.2015020114
96. Sanjeev Sethi. Membranous Nephropathy: Single disease or a pattern of injury resulting

from different diseases. Department of Laboratory Medicine and Pathology, Mayo Clinic, Rochester, MN, USA

97. Skopouli FN, Dafni U, Ioannidis JP, Moutsopoulos HM (2000) Clinical evolution, and morbidity and mortality of primary Sjogren's syndrome. *Semin Arthritis Rheum* 29(5):296–304.

98. Mariette X, Seror R, Quartuccio L, et al. Efficacy and safety of belimumab in primary Sjogren's syndrome: results of the BELISS open-label phase II study. *Ann Rheum Dis* 2013; Dec 17. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203991.

99. Patrice Cacoub, MD. Overview of cryoglobulins and cryoglobulinemia. Literature review current through: Feb 2021. | This topic last updated: Dec 21, 2019.

100. Marco A. Alba, Luis Felipe Flores-Suárez. Rituximab as maintenance therapy for ANCA associated vasculitis: how, when and why?. *Clínica de Vasculitis Sistémicas Primarias, Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias, México Distrito Federal, México.*

100 Marco A. Alba, Luis Felipe Flores-Suárez. Rituximab as maintenance therapy for ANCA associated vasculitis: how, when and why?. Clínica de Vasculitis Sistémicas Primarias, Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias, México Distrito Federal, México.