

# Síndrome de Sjögren con superposición con granulomatosis con poliangeítis

## Una relación compleja

### Sjögren syndrome overlapping with granulomatosis with polyangiitis

#### A complex relationship

ANTONIO PAREDES-FERNÁNDEZ, WILFREDO ANTONIO RIVERA-MARTÍNEZ • CALI (COLOMBIA)

DOI: <https://doi.org/10.36104/amc.2023.2898>

#### Resumen

Las vasculitis asociadas a anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos se presentan por inflamación de los vasos sanguíneos, lesión endotelial y daño tisular que llevan a compromiso orgánico. La superposición con otras enfermedades reumáticas autoinmunes sistémicas es infrecuente. Se presenta el caso de un paciente que tuvo compromiso ocular, de vía respiratoria alta, pulmonar y renal producto de una vasculitis de pequeño vaso por autoanticuerpos contra las proteínas de los neutrófilos leucocitos proteinasa 3, quien además tenía diagnóstico de síndrome de Sjögren, coexistencia que es especialmente rara. (*Acta Med Colomb* 2022; 48 (suplemento). DOI: <https://doi.org/10.36104/amc.2023.2898>).

**Palabras claves:** *vasculitis asociada a ANCA, síndrome de Sjögren, superposición de enfermedades del tejido conectivo, COVID-19.*

#### Abstract

Vasculitides associated with antineutrophil cytoplasmic antibodies occur due to blood vessel inflammation, endothelial injury and tissue damage leading to organ dysfunction. The overlap with other systemic autoimmune rheumatic diseases is uncommon. We present the case of a patient with ocular, upper respiratory, pulmonary and kidney abnormalities as a result of a small vessel vasculitis caused by antiproteinase-3 antibodies, who was also diagnosed with Sjögren syndrome, a coexistence which is especially rare. (*Acta Med Colomb* 2022; 48 (suplemento). DOI: <https://doi.org/10.36104/amc.2023.2898>).

**Keywords:** *ANCA-related vasculitis, Sjögren syndrome, overlap of connective tissue disorders, COVID-19.*

Drs. Antonio Paredes-Fernández, Wilfredo Antonio Rivera-Martínez: Facultad de Ciencias de la salud, Universidad Libre Sede Cali. Cali (Colombia).  
Correspondencia: Antonio Paredes-Fernández. Cali (Colombia).  
E-Mail: [antonioparedes0812@gmail.com](mailto:antonioparedes0812@gmail.com)  
Recibido: 13/X/2022 Aceptado: 16/XI/2022

#### Introducción

Las vasculitis asociadas a anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos (AAV, por sus siglas en inglés), representan un espectro de enfermedad que abarca distintas formas de presentación de vasculitis sistémica grave, que afecta los vasos pequeños y cursan con la producción de autoanticuerpos contra las proteínas de los neutrófilos leucocitos proteinasa 3 (PR3-ANCA) o mieloperoxidasa (MPO-ANCA) (1). Según la nomenclatura del último consenso en 2012 las AAV se dividen en tres subgrupos, granulomatosis con poliangeítis (GPA), poliangeítis microscópica y GPA eosinofílica (EGPA), de acuerdo con sus características clínicas (2). Las VAA pueden comprometer cualquier tejido, sin embargo, las vías respiratorias superior e inferior y los riñones son parti-

cularmente los más afectados. En su fisiopatología interviene la pérdida de tolerancia a las proteínas de los neutrófilos, que conlleva a que por medio de anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA) y con un rol importante de las células T efectoras se activen, recluten y se lesionen los neutrófilos (1). La trayectoria de la enfermedad conduce a una alta morbimortalidad. El manejo con glucocorticoides (3), entre otros inmunosupresores (4-6), han mejorado la supervivencia cuando se logra la remisión, definida como la actividad de la enfermedad no detectable utilizando la herramienta de puntuación de actividad de vasculitis de Birmingham (BVAS), evitando o retardando así la afectación orgánica (7). No obstante, son terapias no exentas de morbilidad y efectos adversos.

Las enfermedades reumáticas autoinmunes sistémicas (ERAS), pueden presentarse de manera simultánea con otras enfermedades del tejido conectivo (8, 9). Para el caso de las VAA la superposición se ha demostrado con otras enfermedades inflamatorias y autoinmunes, como la enfermedad inflamatoria intestinal (10), enfermedad relacionada con IgG4 (IgG4-RD) (11), esclerosis sistémica, lupus eritematoso sistémico (9) y según lo publicado recientemente con este aportamos a la literatura el caso número 45 con síndrome de Sjögren (SS) (8, 12).

### Presentación del caso

Hombre de 58 años con antecedente de hipertensión arterial. Por otro parte en su historial clínico, se describe el debut de un fenómeno de Raynaud hace 10 años, en dedo índice de mano izquierda, con anticuerpos antinucleares en título alto 1:1280, patrón centrómero (AC-3), factor reumatoide (FR) positivo, anti-péptidos citrulinados cíclicos (anti-CCP) negativos, los demás estudios de anticuerpos (anti-ácido desoxirribonucleico de doble cadena [anti-dsDNA], ANCA, anticuerpos para síndrome antifosfolípido y anticuerpo contra antígenos nucleares extrañales [anti-ENA]) fueron negativos al igual que los estudios de trombofilias. El complemento (C3 y C4) no estaba consumido. Se consideró en ese entonces, una enfermedad no diferenciada del tejido conectivo, iniciando manejo con hidroxicloroquina y nifedipina.

Durante el seguimiento ambulatorio en 2020 manifestó síntomas secos oculares de más de tres meses de duración, artralgias, sin sinovitis; se detectó anticuerpos anti-Ro positivos en título alto, ANA 1:10240 patrón centrómero, la prueba de Schirmer fue compatible con ojo seco (4 mm bilateral), por lo tanto se realizó el diagnóstico de síndrome de Sjögren, de acuerdo con los criterios del *American Co-*

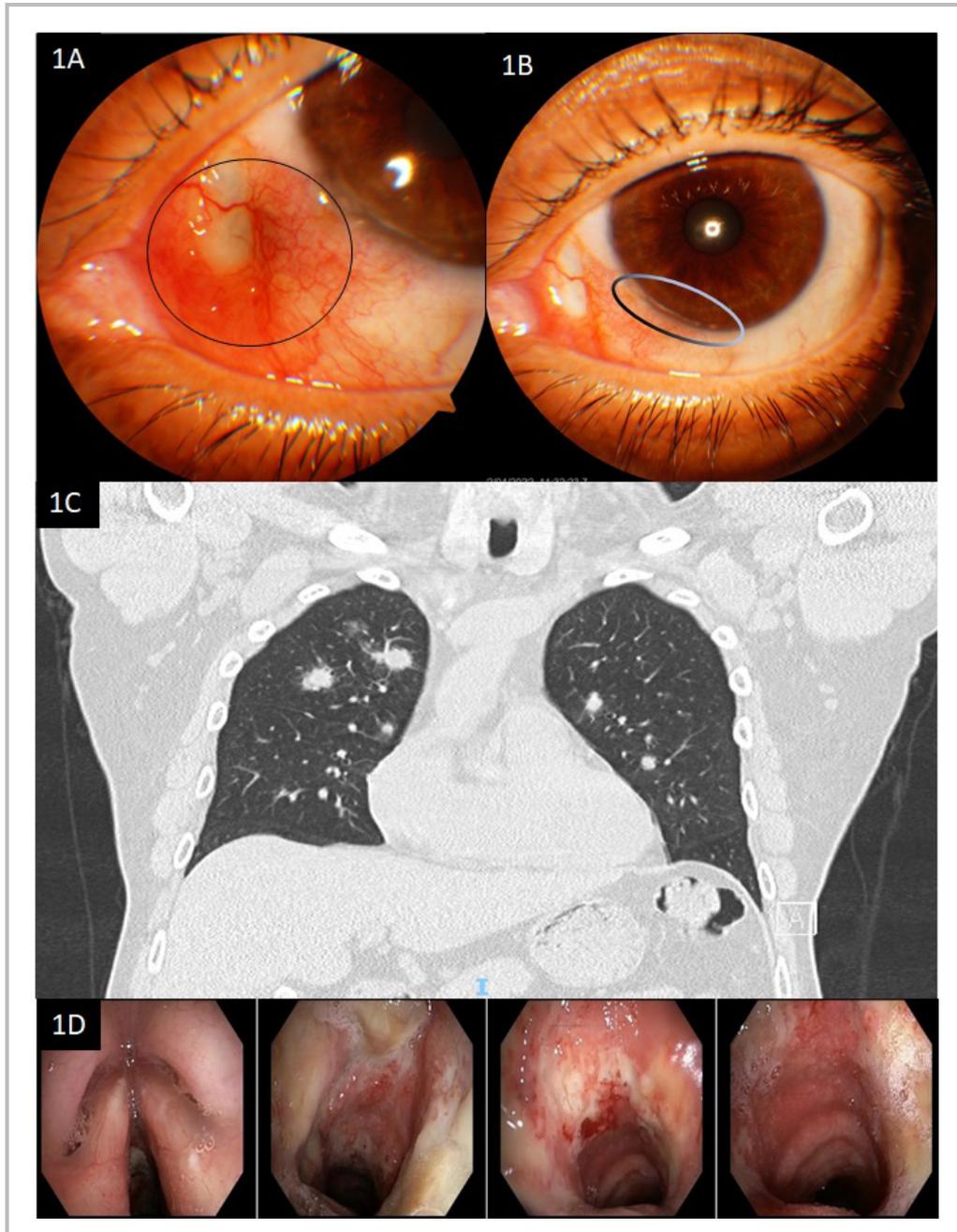
*llege of Rheumatology/European Alliance of Associations for Rheumatology (ACR/EULAR) 2016* con cuatro puntos.

En abril de 2022 consultó al servicio de urgencias por 20 días de rinorrea, congestión nasal, disfagia, odinofagia, disfonía, epistaxis ocasional, tos con expectoración amarilla sin disnea. En la revisión por sistemas manifestó dolor ocular izquierdo, malestar general y mialgias. Al examen físico de ingreso a urgencias, se encontró taquicárdico (105 lat/min), normotenso, se evidenció hiperemia conjuntival en ojo izquierdo, con una lesión ulcerada en la esclera nasal izquierda compatible con escleritis anterior necrotizante y signos incipientes de queratitis ulcerativa periférica (Figura 1A-B), sin otras alteraciones, sin esclerodactilia, sin lesiones en piel, livedo, ni evidencia de Raynaud activo. Los estudios de laboratorio evidenciaron anemia leve normocítica, proteína C reactiva y eritrosedimentación elevadas, compromiso de la función renal, hipoalbuminemia, uroanálisis con leucocituria y hematuria de origen glomerular y proteinuria en 24 horas en rango subnefrótico (Tabla 1). Las imágenes de tórax demostraron múltiples nódulos diseminados en ambos campos pulmonares (Figura 1C), mientras que en la fibrobroncoscopia tenía lesiones en vía aérea superior sugestivas de necrosis y úlceras subyacentes (Figura 1D). Por el compromiso clínico y hallazgos a nivel ocular se iniciaron pulsos de metilprednisolona endovenosa a una dosis de 500 mg/día por tres días, seguido de prednisona oral a 1 mg/kg/día, con la sospecha de vasculitis sistémica. La función renal se deterioró con necesidad de hemodiálisis. Se solicitaron estudios de autoanticuerpos que fueron positivos para ANA en título alto 1:640 patrón centrómero (AC-3), anti-Ro en título alto, FR positivo y unos ANCA-PR3 positivos altos. Se realizó biopsia renal con reporte de glomerulonefritis PR3 ANCA focalmente necrotizante con un 20% de semilunas celulares y glomerulonefritis mediada por complejos inmunes IgG dominante, con necrosis

Tabla 1. Laboratorios.

Laboratorio	Referencia	Laboratorio	Referencia		
Leucocitos	7.41	4.8-11/mm <sup>3</sup>	Creatinina	2.14	0.7 – 1.17 mg/dL
Neutrófilos	5.26	2.2-7.7/mm <sup>3</sup>	Nitrógeno ureico	31.7	20 mg/dL
Linfocitos	1.19	1.3-2.9/mm <sup>3</sup>	Albúmina	3.18	3.5 5.0 g/dL
Eosinófilos	0.32	0-0.2/mm <sup>3</sup>	Proteínas en orina 24 horas	1786	<150 mg/dL
Hemoglobina	12.1	13-16g/dL	C3	171.6	90-180 g/dL
Hematocrito	31	36-48%	C4	39.6	10-40 g/dL
Volumen corpuscular medio	80.6	80-100. fL	Anti-DNAds	13.05	<100 UI/mL
Plaquetas	278 000	150-450/mm <sup>3</sup>	ANA	1:640 centrómero (AC-3)	No reactivo
PCR	103.7	< 5 mg/dL	Anti-ENA	Ro: 161 (positivo > 25 U/mL) La: 9.7 (negativo <15 U/mL) Sm: 3.9 (negativo <15 U/mL) RNP: 1.5 (negativo <15U/mL)	
Procalcitonina	0.07	< 0.5 ng/mL	MPO	0.8	Positivo > 20 U/ml.
Eritro-sedimentación	83 mm/h	< 22 mm/h	PR3	Mayor de 100	Positivo > 20 U/ml.
AgSVHB, anti-VHC, virus inmunodeficiencia humana, RPR, SARS-CoV2	Negativos		Uroanálisis: albúmina 100 mg/dL, leucocitos: 5.4 por campo, eritrocitos 122 por campo (90% dismórficos), Cilindros granulosos burdos 12.2 por campo.		

AgSVHB: antígeno superficie hepatitis B; Anti-VHC: anticuerpos hepatitis C; MPO: Anticuerpos mieloperoxidasa; PCR: proteína C reactiva PR3-3; anticuerpos serine proteinasa -3; RPR: reaginina plasmática rápida.

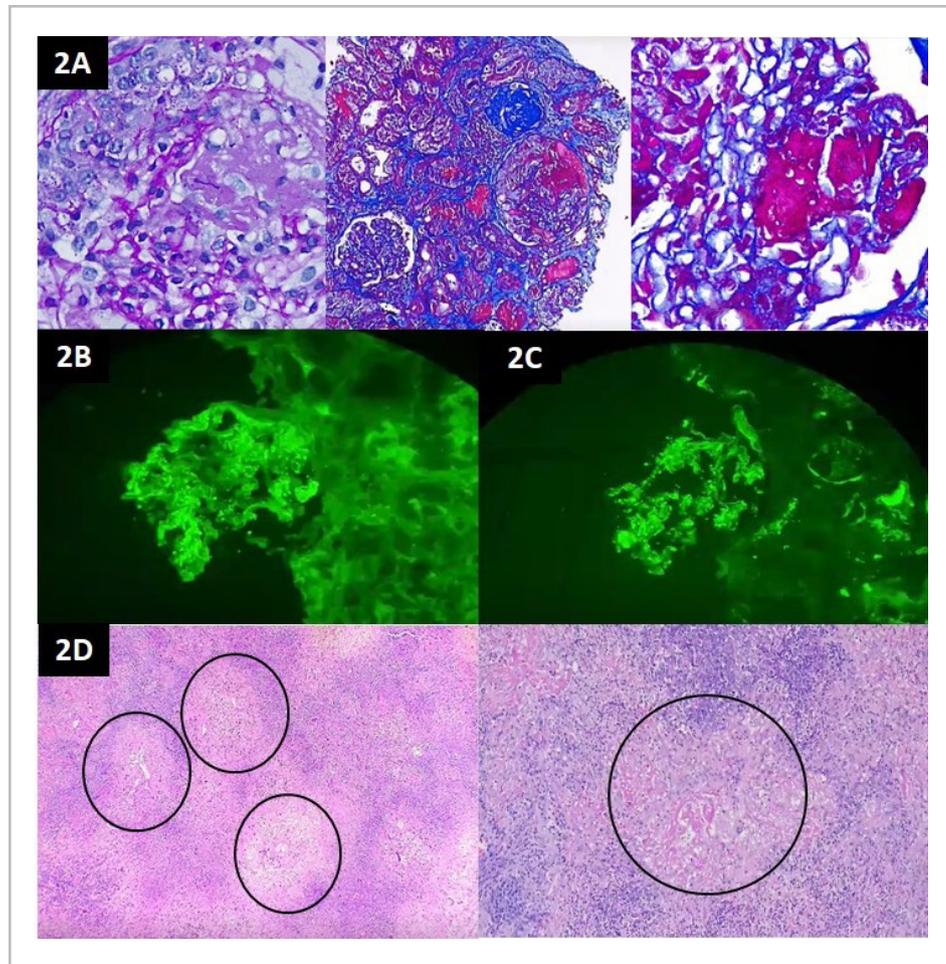


**Figura 1.** Espectro de la enfermedad y su compromiso sistémico. 1A: Escleritis anterior necrotizante. 1B: Queratitis ulcerativa incipiente. 1C: tomografía de tórax con evidencia de múltiples nódulos pulmonares en ambos campos pulmonares. 1D: Fibrobroncoscopia con placas amarillas blandas adheridas a la mucosa de subglotis y traqueal que sugieren la presencia de necrosis y úlceras subyacentes.

tubular aguda con cilindros hemáticos, fibrosis intersticial y atrofia tubular moderada. La biopsia del nódulo pulmonar reportó inflamación crónica granulomatosa con necrosis, con estudios microbiológicos negativos (Figura 2).

Ante todos los hallazgos previamente descritos, el paciente cumplía criterios clínicos (epistaxis, congestión nasal, disfonía y compromiso endobronquial), con anti-PR3 positivos, nódulos pulmonares, inflamación granulomatosa pulmonar y pauci-inmune a nivel renal, con 15 puntos clasificatorios

para una GPA en superposición a SS. Debido al compromiso severo se indicó manejo ciclofosfamida, de acuerdo con el protocolo del CYCLOPS trial (4), además corticoesteroides según el esquema de PEXIVAS (3) y profilaxis infecciosa con trimetoprim-sulfametoxazol. En su evolución el paciente continuó con requerimiento de hemodiálisis, alcanzó a recibir tres dosis de las seis de ciclofosfamida propuestas, pero murió por una complicación infecciosa pulmonar severa por SARS-CoV2.



**Figura 2. Histopatología.** **2A.** Tinción hematoxilina y eosina. 6 glomérulos con esclerosis global, leve engrosamiento de las membranas basales, con hiper celularidad mesangial focal, semilunas celulares en 3 glomérulos (20%) con presencia de lesiones necrotizantes glomerulares en 3 glomérulos. Abundantes cilindros hemáticos asociado a moderada necrosis tubular aguda. Inmunofluorescencia, positividad predominantemente mesangial y en algunas paredes capilares glomerulares, en un patrón granular, con el antisuero específico para IgG 4+ (**2B**), C3 4+ (**2C**), C1q 2+ y cadenas livianas Kappa 4+ y Lambda 4+. **2D** Biopsia pulmonar: infiltrado inflamatorio crónico de tipo linfohistiocitario con formación de múltiples nódulos con corona linfocitaria, compuestos por histiocitos epitelioides que forman células gigantes multinucleadas, rodeando un centro de necrosis, compatible con inflamación crónica granulomatosa con necrosis.

## Discusión

La GPA es una de las VAA que se puede presentar con secreción nasal sanguinolenta, ulceración nasal, sinusitis y otitis media crónica, daño del cartílago nasal con deformidad en silla de montar; uveítis, conjuntivitis, epiescleritis y proptosis uni o bilateral; en tracto respiratorio inferior hay aparición de nódulos pulmonares, hemorragia alveolar y en raras ocasiones estenosis traqueal. A nivel renal se manifiesta con hipertensión arterial, proteinuria de nueva aparición, hematuria, leucocituria, cursando con insuficiencia renal rápidamente progresiva. Se detectan anticuerpos anti-PR3 en la mayor parte de los casos (75%), mientras que son menos comunes los anti-MPO (20%), y en pocos casos son negativos los dos (5%) (1). En el caso que se expone precisamente se documentó rinorrea, congestión nasal, disfagia, odinofagia, disfonía, epistaxis, tos, epiescleritis, nódulos pulmonares y deterioro de la función renal, con proteinuria

y sedimento activo, que junto a los hallazgos compatibles en las biopsias pulmonar y renal cumplieron con los criterios diagnósticos establecidos por el consenso del ACR/EULAR 2022 (13) para el diagnóstico de GPA, anti-PR3+.

Por su parte, el SS es una enfermedad autoinmune crónica caracterizada por infiltración linfoplasmocítica específica con destrucción de las glándulas salivares y lacrimales, generando una disfunción exocrina la cual se relaciona con los síntomas secos (14). La mitad de los pacientes con SS pueden presentar manifestaciones extra glandulares (neuropatía periférica, artritis, enfermedad pulmonar intersticial, entre otras) (15, 16). La fisiopatología del SS es la sobreactivación de las células B, lo cual genera una producción excesiva de inmunoglobulinas y varios autoanticuerpos (17). En los criterios clasificatorios del ACR/EULAR 2017 se encuentran los ANA, el FR, los anti-Ro/SA, anti-La/SSB como parte del diagnóstico de SS, siendo los dos últimos los más específicos

(18). El paciente refería desde 2020 xeroftalmia que junto a la demostración de ojo seco por la prueba de Schirmer y anticuerpos anti-Ro cumplieron con el diagnóstico de SS según los criterios ACR/EULAR.

La superposición de VAA y SS es realmente rara, en abril de 2022 Coustal y col. (8) publicaron una revisión de los 44 casos reportados a ese momento, los cuales tienen similitudes con respecto al paciente que presentamos. La mediana de inicio de la VAA fue de 53.5 años, predominó la afectación renal en 80%, se encontró anticuerpos anti-MPO positivos en 80% y la VAA fue precedida del diagnóstico de SS 12 meses antes. Además, los que no desarrollaron granulomas tenían con mayor frecuencia historia de fenómeno de Raynaud y ERAS asociadas. Dentro de las posibles ERAS, a pesar de tener unos ANA en títulos altos, con patrón centromérico, los hallazgos en la anamnesis y al examen físico no conducían al diagnóstico de esclerosis sistémica. Es de resaltar que 5% de los pacientes con SS pueden tener anticentrómero (19). Del otro lado la población con VAA de la revisión fue en gran parte femenina (82%) (8), contrario al caso.

Finalmente, el tratamiento empleado con corticoesteroides y ciclofosfamida es acorde con el sugerido por las recomendaciones EULAR 2022 para el manejo de GPA; sin embargo, la infección grave por COVID-19 desencadenó el fallecimiento del paciente.

El conocimiento reciente y esta publicación sobre la sobreposición de VAA luego de descubrir SS, deben llevar a que una vigilancia estrecha de pacientes a los que se realice este último diagnóstico, para así detectar precozmente alteraciones clínicas y de laboratorio que sugieran esta asociación.

## Referencias

1. **Kitching AR, Anders HJ, Basu N, Brouwer E, Gordon J, Jayne DR, et al.** ANCA-associated vasculitis. *Nat Rev Dis Primers*. 2020;6(1).
2. **Jennette JC.** Overview of the 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference nomenclature of vasculitides. *Clin Exp Nephrol*. 2013;17(5):603-6.
3. **Walsh M, Merkel PA, Peh CA, Szpirt WM, Puéchal X, Fujimoto S, et al.** Plasma Exchange and Glucocorticoids in Severe ANCA-Associated Vasculitis. *New England Journal of Medicine*. 2020;382(7):622-31.
4. **De Groot K, Harper L, Jayne DRW, Felipe L, Suarez F, Gregorini G.** Pulse Versus Daily Oral Cyclophosphamide for Induction of Remission. *Ann Intern Med*. 2009;150(8):670-80.
5. **Geetha D, Specks U, Stone JH, Merkel PA, Seo P, Spiera R, et al.** Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis with renal involvement. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2015; 26(4): 976-85.
6. **Jones RB, Furuta S, Tervaert JWC, Hauser T, Luqmani R, Morgan MD, et al.** Rituximab versus cyclophosphamide in ANCA-associated renal vasculitis: 2-year results of a randomised trial. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(6):1178-82.
7. **Hellmich B, Flossmann O, Gross WL, Bacon P, Cohen-tervaert JW, Guillevin L, et al.** EULAR recommendations for conducting clinical studies and/or clinical trials in systemic vasculitis: focus on anti-neutrophil cytoplasm antibody-associated vasculitis. 2007.
8. **Coustal C, Guillope B, Serrand C, Morel J, Taieb G, Castille E, et al.** Sjögren syndrome overlapping with ANCA-associated vasculitis: Four additional cases and systematic literature review. *Autoimmun Rev*. 2022;21(6).
9. **Martín-Nares E, Zuñiga-Tamayo D, Hinojosa-Azaola A.** Prevalence of overlap of antineutrophil cytoplasmic antibody associated vasculitis with systemic autoimmune diseases: an unrecognized example of poliautoimmunity. *Clin Rheumatol*. 2019;38(1):97-106.
10. **Humbert S, Guilpain P, Puéchal X, Terrier B, Rivière S, Mahr A, et al.** Inflammatory bowel diseases in anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitides: 11 retrospective cases from the French Vasculitis Study Group. *Rheumatology (United Kingdom)*. 2015; 54(11):1970-5.
11. **Danlos FX, Rossi GM, Blockmans D, Emmi G, Kronbichler A, Durupt S, et al.** Antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitides and IgG4-related disease: A new overlap syndrome. *Autoimmun Rev*. 2017;16(10):1036-43.
12. **Guellec D, Cornec-Le Gall E, Groh M, Hachulla E, Karras A, Charles P, et al.** ANCA-associated vasculitis in patients with primary Sjögren's syndrome: Detailed analysis of 7 new cases and systematic literature review. *Autoimmun Rev*. 2015;14(8):742-50.
13. **Robson JC, Grayson PC, Ponte C, Suppiah R, Craven A, Judge A, et al.** 2022 American College of Rheumatology/European Alliance of Associations for Rheumatology Classification Criteria for Granulomatosis With Polyangiitis. *Arthritis and Rheumatology*. 2022;74(3):393-9.
14. **Guellec D, Cornec D, Jousse-Joulin S, Marhadour T, Marcorelles P, Pers JO, et al.** Diagnostic value of labial minor salivary gland biopsy for Sjögren's syndrome: A systematic review. *Autoimmun Rev*. 2013;12(3):416-20.
15. **Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, Solans R, Camps MT, Casanovas A, Sopena B, et al.** Systemic involvement in primary Sjögren's syndrome evaluated by the EULAR-SS disease activity index: Analysis of 921 spanish patients (GEAS-SS registry). *Rheumatology (United Kingdom)*. 2014;53(2):321-31.
16. **Baldini C, Pepe P, Quartuccio L, Priori R, Bartoloni E, Alunno A, et al.** Primary sjögren's syndrome as a multi-organ disease: Impact of the serological profile on the clinical presentation of the disease in a large cohort of Italian patients. *Rheumatology (United Kingdom)*. 2014;53(5):839-44.
17. **Cornec D, Devauchelle-Pensec V, Tobón GJ, Pers JO, Jousse-Joulin S, Saraux A.** B cells in Sjögren's syndrome: From pathophysiology to diagnosis and treatment. *J Autoimmun*. 2012; 39(3):161-7.
18. **Shiboski CH et al.** Classification Criteria for primary Sjögren's Syndrome: A Consensus and Data-Driven Methodology Involving Three International Patient Cohorts. Accepted for publication in *Annals of the rheumatic diseases and Arthritis and Rheumatism*. 2016; 69(1):35-45.
19. **Bournia VKK, Diamanti KD, Vlachoyiannopoulos PG, Moutsopoulos HM.** Anticentromere antibody positive Sjögren's Syndrome: a retrospective descriptive analysis. *Arthritis Res Ther*. 2010; 12(2):R47.

