

# Compromiso neurológico asociado al síndrome de Sjögren

Juan-Manuel Anaya, Luis Alfredo Villa, Sergio A. Vargas, Carlos Restrepo, Rubén D. Mantilla, Lucas Restrepo · Medellín

**Objetivo:** determinar la prevalencia y las características clínicas e inmunogenéticas del compromiso neurológico en pacientes con síndrome de Sjögren (SS) primario.

**Métodos:** estudio transversal y retrospectivo realizado en una cohorte de pacientes con SS primario, clasificados de acuerdo con los criterios europeos, incluyendo una biopsia de glándulas salivales positiva. Se compararon las características de los pacientes con y sin compromiso neurológico.

**Resultados:** se estudiaron 95 pacientes (93 mujeres, edad promedio:  $50 \pm 1.4$  años, duración de la enfermedad:  $6.7 \pm 0.6$  años, tiempo promedio de seguimiento:  $4.1 \pm 0.7$  años). Once pacientes (11.6%) presentaron compromiso neurológico, de los cuales ocho (8.4%) presentaron afección del sistema nervioso periférico (SNP): síndrome del túnel del carpo (STC) en cinco y polineuropatía sensitiva distal en tres. Tres (3.2%) pacientes presentaron compromiso del sistema nervioso central (SNC): migraña complicada, esclerosis múltiple con vasculitis y neuritis óptica con epilepsia. El compromiso neurológico fue la manifestación inicial en una paciente (STC), y coincidió con el inicio de los síntomas secos en otra con patología del SNC. La afección del SNP se observó en pacientes con mayor compromiso extraglandular, en particular en aquellos con vasculitis cutánea (OR: 6, IC95%: 1.3-27,  $p=0.02$ ) y fenómeno de Raynaud (OR:10.3, IC95%:2-55, $p=0.004$ ). Los tres pacientes con afección del SNC presentaron anticuerpos anti-Ro pero no anticardiolipina, y fueron HLA-DQB1\*0303 (OR:29, IC95%:1.4-597, $p=0.009$ ).

**Conclusión:** el compromiso neurológico en el SS primario es poco frecuente aunque puede ser revelador de la enfermedad. Las manifestaciones periféricas son las más comunes y se asocian con vasculopatía. El compromiso del SNC es raro, variado y puede ser severo. La presencia del HLA-DQB1\*0303 podría ser un marcador de esta afección. Se necesitan estudios multicéntricos y con mayor número de casos para evaluar esta hipótesis (*Acta Med Colomb* 2000; **25**: 179-187).

**Palabras clave:** síndrome de Sjögren, neuropatía periférica, sistema nervioso central, vasculitis.

## Introducción

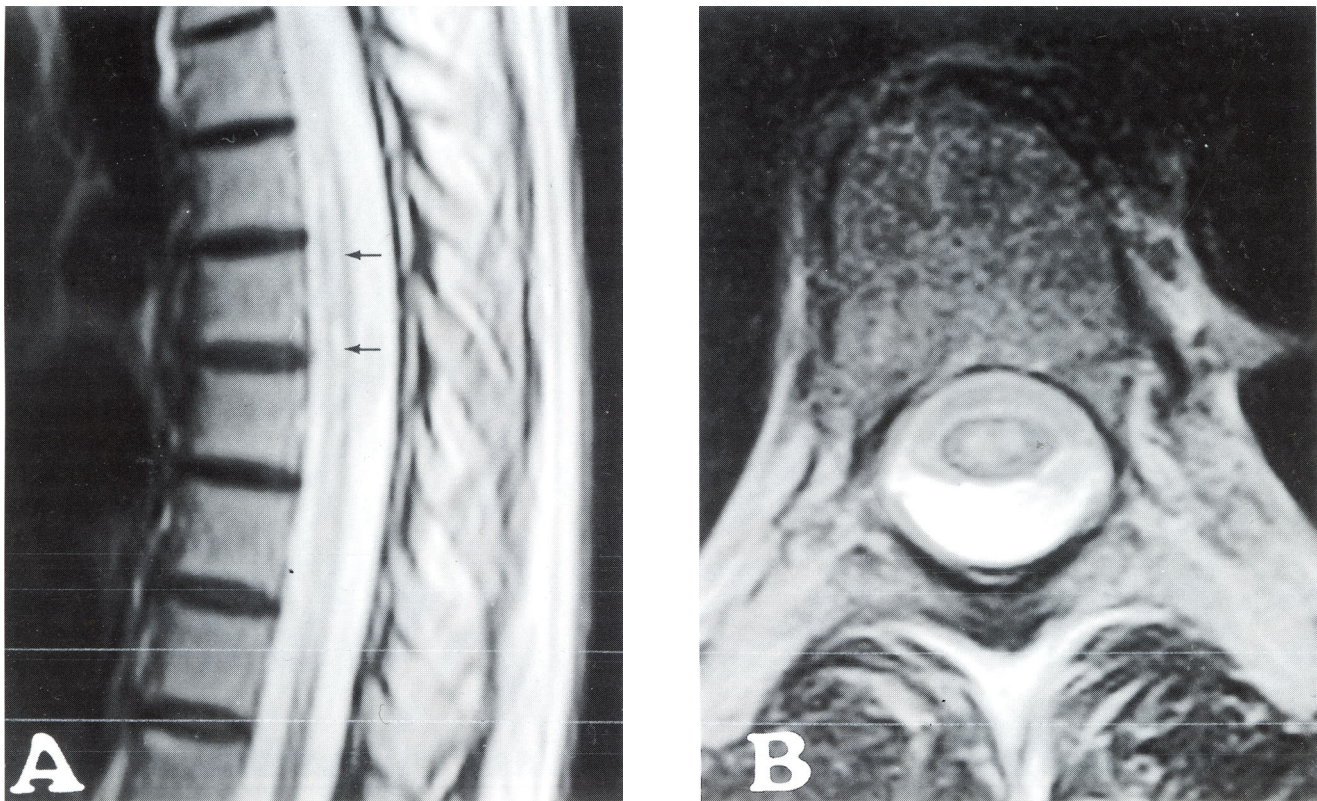
El síndrome de Sjögren (SS) es una enfermedad inflamatoria crónica, de etiología desconocida, que afecta principalmente a las mujeres en la edad adulta. Se caracteriza por un infiltrado linfoplasmocítico benigno de las glándulas exocrinas, que conlleva a la disminución de secreciones glandulares y sequedad de mucosas, en particular de la oftálmica y la oral, ocasionando las manifestaciones clínicas de xeroftalmía y xerostomía (síntomas secos) (1). Dado que la enfermedad se asocia a la producción de autoanticuerpos y que los mecanismos patogénicos tienen características autoinmunes contra el epitelio glandular, la enfermedad se conoce también como epitelitis autoinmune. En ausencia de otra enfermedad autoinmune reumatológica, el SS se considera primario. Además del

compromiso exocrino de superficie (síntomas secos), los pacientes con SS primario pueden presentar manifestaciones de compromiso exocrino interno y no exocrino (articular, pulmonar, renal, gástrico, vascular, hematológico y neurológico) (1).

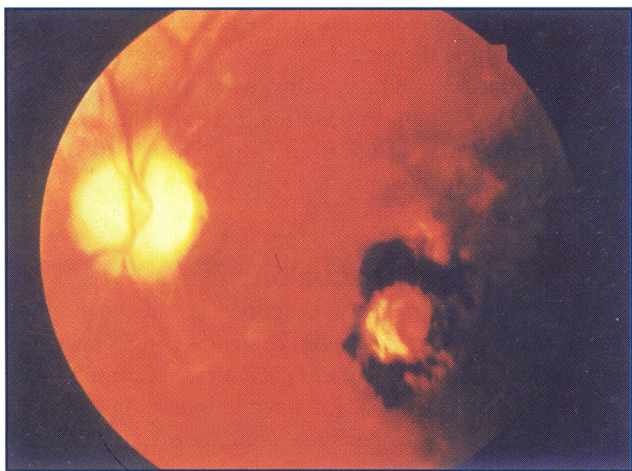
El compromiso del sistema nervioso periférico (SNP) en el SS primario informado en la mayoría de las series,

---

Dr. Juan-Manuel Anaya: Clínica Universitaria Bolivariana, Pontificia Universidad Bolivariana (CUB-UPB) y Unidad de Reumatología, Corporación para Investigaciones Biológicas (CIB), Medellín; Dr. Luis Alfredo Villa: Instituto Neurológico y Sección de Neurología, Hospital Universitario San Vicente de Paul (HUSVP), Universidad de Antioquia (UdeA); Dr. Sergio A. Vargas: Departamento de Radiología, HUSVP, UdeA y Medimagen; Dr. Carlos Restrepo P.: Servicio de Oftalmología, CUB-UPB; Dr. Rubén D. Mantilla: Unidad de Reumatología, CIB; Dr. Lucas Restrepo, Unidad de Reumatología, CIB. Medellín, Antioquia.



**Figura 3.** Caso 2. A. Corte sagital de resonancia magnética en T2 de columna dorsal que demuestra alteración de la señal de la médula espinal, a nivel dorsal, sin engrosamiento de ésta, comprometiendo un extenso segmento. B. Corte axial en T2 a nivel dorsal que demuestra lesión hiperintensa, sin edema que compromete las 2/3 partes anteriores de la médula, en distribución vascular de la arteria espinal anterior, que sugiere vasculitis.



**Figura 4.** Fondo del ojo izquierdo de la paciente descrita como caso 3. Se observó secuelas de neuritis óptica, con disco óptico pálido pero con bordes definidos. En la mácula se observa cicatriz coriorretinal (por toxoplasma) con atrofia importante del epitelio pigmentario retiniano y dispersión del pigmento secundaria al desprendimiento de retina en esta zona.

A pesar de que el compromiso del SNC en pacientes con SS sea controvertido (5), los pacientes descritos cumplen con criterios estrictos para la clasificación de SS (7) así como claras y confirmadas manifestaciones neurológicas centrales.

### SS y migraña

La asociación entre SS y migraña se ha señalado en varios estudios (2-4, 9). Esta es una migraña de aparición tardía durante la vida. Caracterizada por una cefalea hemicránea súbita y autolimitada, se clasifica en migraña con aura (previamente llamada migraña clásica) y sin aura (previamente conocida como migraña común) (10), siendo ésta última más frecuente. Los más afectados son los adolescentes y los adultos jóvenes; sin embargo, se puede comenzar a ser migrañoso a cualquier edad. La mayoría de pacientes con ataques de migraña con aura tienen episodios asociados de migraña sin aura, tal como se observó en la paciente descrita (caso 1).

Algunos episodios de migraña con aura se pueden manifestar de forma atípica, sólo con los síntomas del aura, sin la cefalea. Los fenómenos visuales son los más frecuentes, otros pueden ser síntomas sensitivos unilaterales, motores (monoparesia o hemiparesia) y afasia. Cuando ésta se presenta sin cefalea la migraña se denomina acefalálgica, y cuando la migraña se asocia a trastorno neurológico focal severo se denomina complicada (10). Este término se ha utilizado para referirse al ataque de migraña en el que el trastorno neurológico dura más que el dolor de cabeza (por ejemplo, varios días).

La migraña acefalálgica y la complicada pueden ser difíciles de diferenciar del ataque isquémico transitorio

(AIT) y de otros cuadros clínicos. Un AIT puede ser debido a una gran variedad de causas no migrañosas y puede acompañarse de cefalea severa. Estos ataques difieren de la migraña en que no hay "progreso" de la debilidad como es característico de esta entidad (11). En la paciente descrita el déficit neurológico focal duró más de 24 horas y cedió en forma espontánea al cabo de varios días. Además, las fopsias previas a la hemianopsia apoyan el diagnóstico de migraña (12).

Un tipo de migraña recurrente que se asocia a signos motores focales es la hemipléjica familiar, la cual es hereditaria (autosómica dominante) (13). En la paciente descrita no había antecedentes de un cuadro similar en su familia.

Aún se desconoce si la migraña con y sin aura son el resultado del mismo proceso fisiopatológico (14). Es posible que en la paciente descrita, una reactividad vascular focal asociada al fenómeno autoinmune contra el vaso sanguíneo (anticuerpos anti-Ro más no anticardiolipina), haya generado un vasoespasmo severo en las arterias de la región occipital y de las áreas frontoparietales del hemisferio izquierdo (15), o bien que un proceso antineuronal haya desencadenado un cambio funcional en las áreas de la corteza cerebral respectiva (16).

### SS y EM

El riesgo de asociación de SS y EM es muy bajo (0.001 % de mujeres) (5). La EM es la enfermedad desmielinizante humana más común. La forma clínica de remisiones y recaídas (recurrente-remitente) es la más frecuente en Antioquia (17). La alteración en los movimientos oculares asociada a mielitis aguda y signo de l'Hermite indican compromiso de más de dos áreas del SNC, y es característica de la enfermedad (18). En efecto, en la paciente descrita (caso 2) se cumplen los criterios de Poser para el diagnóstico de EM (19).

Desde el punto de vista radiológico, las lesiones de la sustancia blanca demostradas por RMN (principalmente subcorticales y periventriculares) son más frecuentes en pacientes con SS primario que en controles sanos (9). Tales lesiones pueden ser asintomáticas y no están asociadas a la presencia de FR ni de anticuerpos anticardiolipina. Por el contrario, la presencia de lesiones en el cuerpo calloso son altamente sugestivas de EM y no se observan en pacientes con SS (9) (Figura IB).

El diagnóstico de SS en pacientes con EM puede ser difícil. El 15% de los pacientes con EM pueden presentar xeroftalmía, e incluso 17% de los pacientes sin xeroftalmía pueden tener una prueba de Schirmer positiva (20). En estos casos, la biopsia de glándulas salivales y la detección de autoanticuerpos son útiles para establecer el diagnóstico de SS (2,7).

El compromiso espinal de la EM es en placas, rara vez se extiende más de dos cuerpos vertebrales, se localiza principalmente en la periferia y puede ocupar al menos la mitad del área seccional de la médula (Figuras 2 y 3 A) (21).

En la paciente descrita, además de las lesiones desmielinizantes en la médula espinal, se observaron signos sugestivos de vasculitis de la arteria espinal anterior, a nivel torácico, comprometiendo los dos tercios ventrales de la médula espinal (Figura 3B). De acuerdo con Yuh, et al (22), estas lesiones vasculares, sin edema y realce del contraste, sugieren enfermedad vascular en fase subaguda. La presencia de ANCA apoya la hipótesis de vasculitis; no obstante la paciente no presentó compromiso cutáneo ni fenómeno de Raynaud, tal como se describió en los pacientes con SS y ANCA (23).

### SS, neuritis óptica y epilepsia

La asociación entre el SS y epilepsia es rara. Si bien ésta es mucho más frecuente en el lupus eritematoso sistémico (LES) que en el SS (2,24), ha sido informada en pacientes con SS primario (3, 6, 25). De la misma manera, la neuritis óptica se puede presentar en ambas entidades (26). En la situación particular (caso 3), las características clínicas e histopatológicas observadas apuntan más hacia un SS que hacia un LES. La epilepsia en pacientes con LES se observa en cerca de 10% de los casos y se asocia con la presencia de anticuerpos anticardiolipina (27). De otra parte, una biopsia positiva de glándulas salivales se informó en 25% de los pacientes con LES que presentaban linfadenopatía y anticuerpos anti-DNA nativo (28). Ninguna de estas características se observó en la paciente descrita. La nosología de su enfermedad corresponde a un síndrome autoinmune múltiple que involucró vitligo como primera manifestación, tiroiditis y SS (29, 30).

De otra parte, a pesar de que la neuritis óptica pueda ser la primera manifestación de la EM, la ausencia de recaída y de manifestaciones sensitivas, así como la normalidad de la RMN de cráneo, hacen muy poco probable este diagnóstico (17). Otro diagnóstico diferencial podría corresponder a una forma atípica de síndrome uveomeningítico o de Vogt-Koyanagi-Harada; sin embargo, la ausencia de meningismo y las características del fondo de ojo excluyen esta hipótesis (31).

### Otras consideraciones fisiopatológicas y relación con el HLA

La relación causa efecto entre SS y compromiso del SNC no ha sido determinada con claridad debido a la ausencia de criterios unificados para la selección de pacientes, la heterogeneidad de signos y síntomas entre pacientes y durante la evolución de la enfermedad y, finalmente, a la ausencia de estudios controlados con suficiente poder estadístico (5).

La presencia de factores solubles (anticuerpos anti-Ro y antineuronales) y una citotoxicidad celular son dos factores que pueden contribuir al compromiso del sistema nervioso en el SS (15,16,32,33).

Es interesante anotar que los tres pacientes descritos con compromiso del SNC presentaron el alelo HLA-

DQB1\*0303 (Tabla 2). Este alelo, más frecuente en poblaciones orientales que en caucásicos o mestizos, se ha asociado, en japoneses, a enfermedades autoinmunes (34). El SS primario en nuestra población se asocia al HLA-DRB1\*0301-DQB1\*0201 (1). Sólo una paciente con compromiso del SNC fue DRB1\*0301 (caso 3). Esta misma presentó vitíligo, el cual puede asociarse al DRB1\*03 cuando se presenta como parte del síndrome autoinmune múltiple (30).

El DRB1\*15, observado en el caso 2, es uno de los alelos asociados a la EM en caucásicos (35). En pacientes colombianos no hay estudios de asociación entre EM y DRB1, sin embargo, en pacientes antioqueños la EM se asocia al HLA-DQA1\*0101 y \*0102, dos alelos observados también en pacientes caucásicos (36). Por lo tanto, no se excluye que la asociación a los alelos DRB1 sea también similar.

En conclusión, el compromiso neurológico en el SS primario es poco frecuente aunque puede ser revelador de la enfermedad. Las manifestaciones periféricas son las más comunes y se asocian a una vasculopatía. La afección del SNC es rara (3%), variada y puede ser severa. La presencia del HLA-DRB1\*0303 podría ser un marcador de ésta en pacientes con SS. Sin embargo, estudios multicéntricos que involucren un mayor número de casos son necesarios para evaluar esta hipótesis.

### Agradecimientos

Los autores expresan su gratitud al Dr. Carlos S. Uribe Uribe por sus comentarios al manuscrito. Agradecen también a los doctores Paula A. Correa, Eliana Martínez, José F. Molina y Carlos A. Molina por su colaboración en el desarrollo del estudio.

### Summary

**Objective:** to determine the prevalence, as well as the clinical and immunogenetic characteristics of nervous system involvement in patients with primary Sjögren's syndrome (PSS).

**Methods:** we undertook a cross-sectional study of a large cohort of PSS. Patients were classified according to the European criteria including a positive minor salivary gland biopsy. A nested case-control study was made between PSS cases featuring neurologic abnormalities and those without neurologic involvement. Autoantibodies were detected by ELISA and HLA typing was performed by SSP-PCR.

**Results:** there were 95 patients with PSS (93 women, mean age:  $50 \pm 1.4$  years, mean duration of disease:  $6.7 \pm 0.6$  yrs, mean of follow-up:  $4.1 \pm 0.7$  years). Eleven (11.6%) patients presented neurological abnormalities. Eight (8.4%) patients had peripheral nervous system (PNS) involvement of whom 5 had carpal tunnel syndrome (CTS) and 3 had mild symmetric sensory polyneuropathy. Three (3.2%) patients had central nervous system (CNS) compromise (multiple sclerosis-like illness, complicated migraine, and optic neuritis with epilepsy). The nervous system

involvement was the presenting manifestation of PSS in one patient (CTS) and coincided with the onset of sicca symptoms in another with CNS involvement. PNS-PSS was associated with cutaneous vasculitis (OR: 6, 95%CI: 1.3-27,  $p=0.02$ ) and Raynaud's phenomenon (OR: 10.3, IC95%: 2-55,  $p=0.004$ ). All three cases with CNS involvement were HLA-DQB1\*0303 (OR: 29, IC95% = 1.4-597,  $p=0.009$ ) and tested positive for anti-Ro antibodies but not for anti-cardiolipin antibodies.

**Conclusions:** neurologic compromise is infrequent in PSS, although it can be the presenting manifestation of the disease in a few cases. PNS is more common than CNS involvement and is associated with a vasculopathy. Nevertheless, CNS-PSS may be more severe and varied. The presence of HLA-DQB1\*0303 could be a marker of CNS compromise. However, a larger and multicenter study would be required to confirm this finding.

**Key-words:** Sjögren syndrome, peripheral neuropathy, central nervous system, vasculitis.

### Referencias

1. Anaya JM, Correa PA, Mantilla RD. Síndrome de Sjögren primario. Características clínicas e inmunogenéticas. *Acta Med Colomb* 1999; **24**: 125-137.
2. Anaya JM, Zurek R. Síndrome de Sjögren primario. Inmunopatogénesis y manifestaciones neurológicas. *Acta Neurol Colomb* 1993; **9**: 200-208
3. Alexander EL. Neurologic disease in Sjögren's syndrome: mononuclear inflammatory vasculopathy affecting central/peripheral nervous system and muscle. A clinical review and update of immunopathogenesis. *Rheum Dis Clin NA* 1993; **19**: 869-908.
4. Escudero D, Latorre P, Codina M, et al. Central nervous disease in Sjögren's syndrome. *Ann Med Interne (Paris)* 1995; **146**: 239-242.
5. Ioannidis JPA, Moutsopoulos HM. Sjögren's syndrome: too many associations, too limited evidence. The enigmatic example of CNS involvement. *Semin Arthritis Rheum* 1999; **29**: 1-3
6. Niemela RK, Hakala M. Primary Sjögren's syndrome with severe central nervous system disease. *Semin Arthritis Rheum* 1999; **29**: 4-13
7. Vitali C, Bombardieri S, Moutsopoulos HM, et al. Preliminary criteria for the classification of Sjögren's syndrome. Results of a prospective concerted action supported by the European community. *Arthritis Rheum* 1993; **36**: 340-347.
8. Fitch RF. *WinSTAT. Version 3.0. Reference Manual*. Cambridge, MA, Kalmia Company, Inc., 1994
9. Coates T, Slavotinek JP, Rischmueller M, et al. Cerebral white matter lesions in primary Sjögren's syndrome: a controlled study. *J Rheumatol* 1999; **26**: 1301-1305
10. Headache Classification Committee of the International Headache Society: Classification and diagnostic criteria for headache disorders, cranial neuralgias and facial pain. *Cephalalgia* 1988; **8**: 13-73.
11. Fisher CM. Late-life migraine accompaniments as a cause of unexplained transient ischemic attacks. *J Can Sci Neurol* 1980; **7**: 9-17.
12. So NK. Atonic phenomena and partial seizures: a reappraisal. In: Fahn S, Hallett M, Lüders HO, Marsden CD, eds. *Advances in Neurology*, Vol 67. Negative motor phenomena. Filadelfia: Lippincott-Raven, 1995: 29-39.
13. O'Hare JA, Feely MJ, Callaghan N. Clinical aspects of familial hémiplegic migraine in two families. *Ir Med J* 1981; **74**: 291-295.
14. Ranson R, Igarashi H, MacGregor EA, et al. The similarities and differences of migraine with aura and migraine without aura: A preliminary study. *Cephalalgia* 1991; **11**: 189-192.
15. Alexander EL, Ranzenbach MR, Kumar AJ, et al. Anti-Ro (SS-A) autoantibodies in central nervous system disease associated with Sjögren's syndrome (CNS-SS): clinical, neuroimaging, and angiographic correlates. *Neurology* 1994; **44**: 899-908.
16. Moll JWB, Markusse HM, Pijenburg JJM, Vecht CJ, Henzen-Logmans SC. Antineuronal antibodies in patients with neurologic complications of primary Sjögren's syndrome. *Neurology* 1993; **43**: 2574-2581.

17. **Sánchez JL, Londoño AC, Palacio G, et al.** Esclerosis múltiple: aproximación epidemiológico-genética en habitantes de Antioquia-Colombia. I. Características clínico-epidemiológicas. *Acta Neurol Colomb* 1998; **14**: 32-38.
18. **Bradford J.** The value of eye movements in the diagnosis of multiple sclerosis. *J Electrophysiol Technol* 1981; **7**: 176-182.
19. **Poser CM, Paty DW, Scheinberg L et al.** New diagnostic criteria for multiple sclerosis: Guidelines for research protocols. *Ann Neurol* 1983; **18**: 227-231.
20. **Metz LM, Seland TP, Fritzler MJ.** An analysis of the frequency of Sjögren's syndrome in a population of multiple sclerosis patients. *J Clin Lab Immunol* 1989; **30**: 121-125.
21. **Tartaglino LM, Friedman DP, Flanders AE, et al.** Multiple Sclerosis in the spinal cord: MR appearance and correlation with clinical parameters. *Radiology* 1995; **195**: 725-732.
22. **Yuh WT, Marsh EE 3d, Wang AK, et al.** MR imaging of spinal cord and vertebral body infarction. *AJNR Am J Neuroradiol* 1992; **13**: 145-154.
23. **Font J, Ramos-Casals M, Cervera R, et al.** Antineutrophil cytoplasmic antibodies in primary Sjögren's syndrome: prevalence and clinical significance. *Br J Rheumatol* 1998; **37**: 1287-1291.
24. **Tan EM, Cohen AS, Fries JF, et al.** The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1982; **25**: 1271-1277.
25. **Bansal SK, Sawhney IMS, Chopra JS.** Epilepsia partialis continua in Sjögren's syndrome. *Epilepsia* 1987; **28**: 362-363.
26. **Anaya JM, Talal N.** Head and neck findings in systemic lupus erythematosus: Sjögren's syndrome and the eye, ear and larynx. En: Dubois/Lupus Erythematosus, Wallace DJ, Hahn BH, eds. Baltimore, E.U., Williams & Wilkins, 1997: 783-791.
27. **Herranz MT, Rivier G, Khamashta MA, Blaser KU, Hughes GR.** Association between antiphospholipid antibodies and epilepsy in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1994; **37**: 568-571
28. **Skopouli F, Siouna-Fatourou H, Dimou GS, Galanopoulou D, Papadimitriou CS, Moutsopoulos HM.** Histologic lesion in labial salivary glands of patients with systemic lupus erythematosus. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1991; **72**: 208-212.
29. **Humbert P, Dupond JL.** Les syndromes auto-immuns multiples (SAM) *Ann Med Interne (Paris)* 1988; **139**: 159-168.
30. **Klitsnick A, Schmidt J, Dupond JL, et al.** Le vitiligo au cours des syndromes auto-immuns multiple: étude rétrospective de 11 observations et revue de la littérature. *Rev Med Interne* 1998; **19**: 348-352.
31. **Ramana SM.** Vogt-Koyanagi-Harada syndrome. *Surv Ophthalmol* 1995; **39**: 265-292
32. **Caselli RJ, Scheithauer BW, O'Duffy JD, Peterson GC, Westmoreland BF, Davenport PA.** Chronic inflammatory meningoencephalitis should not be mistaken for Alzheimer's disease. *Mayo Clin Proc* 1993; **68**: 846-853.
33. **Gerraty RP, McKelvie PA, Byrne E.** Aseptic meningoencephalitis in primary Sjögren's syndrome. Response to plasmapheresis and absence of CNS vasculitis at autopsy. *Acta Neurol Scand* 1993; **88**: 309-311.
34. **Kuwana M, Okano Y, Kaburaki J, Inoko H.** Clinical correlations with HLA type in Japanese patients with connective tissue disease and anti-U1 small nuclear RNP antibodies. *Arthritis Rheum* 1996; **39**: 938-942
35. **Martin R.** Genetics of multiple sclerosis -how could disease-associated HLA-types contribute to pathogenesis? *J Neural Transm Suppl* 1997; **49**: 179-194
36. **Arcos-Burgos M, Palacio G, Sánchez JL, et al.** Multiple sclerosis: association to HLA DQa in a tropical population. *Exp Clin Immunogenet* 1999; **16**: 131-138.