



MUJER DE RAZA NEGRA CON SINDROME DE SJÖGREN Y CRIOGLOBULINAS

Elena Madroñal Cerezo

Residente Medicina Interna, Hospital de Fuenlabrada



PRESENTACIÓN DEL CASO

- Mujer de 55 años de edad.
- Natural de Guinea Ecuatorial. Lleva 30 años en España.
- Fumadora moderada hasta de agosto de 2006. No otros tóxicos.
- Histerectomía más doble anexectomía por CIN.
- **Abortos de repetición (>10)** la mayoría al final del primer trimestre o al inicio del segundo.
- **ACVA isquémico de repetición** (Agosto y Noviembre 2006)
- **HTA** conocida desde ingreso por ACVA en Agosto 2006, sin repercusión visceral. Tratamiento con amlodipino con buen control.

- **ACVA isquémico de repetición:**
 - **El primero en Agosto 2006** en territorio de ACM izquierda.
 - * Ecocardiograma y ecodoppler normales.
 - * Estudio inmunológico: ANA +, FR +, Ac anticardiolipinia IgG e IgM+, Anti SSA/Ro+, AntiRNP +, PCR y VSG elevadas.

Sospecha diagnóstica de **Síndrome antifosfolípido primario** (sin cumplir otros criterios de enfermedad autoinmune sistémica), se inició antiagregación con AAS 300mg/24h.

- **El segundo en Noviembre 2006** en territorio de ACM derecha.
 - * Estudio inmunológico: ANA +, anti SSA/Ro +, anti Sm +, anti RNP+, FR +, hipergammaglobulinemia policlonal, ACA IgG negativo, IgM indeterminado, PCR y VSG elevadas.

Dado que el fenómeno trombótico se produjo bajo tratamiento antiagregante a dosis altas, se decidió anticoagulación.

Sospecha diagnóstica:

- 1. LES**
- 2. Sd Sjögren**
- 3. Otras**

SEGUIMIENTO EN CONSULTAS

- Dificultad para articular las palabras. Ligeras alteraciones en la sensibilidad y movimientos finos en mano izquierda. Alteraciones leves de memoria reciente
- Acúfenos e hipoacusia por oído izquierdo.
- Sensación de arenilla en ambos ojos.
- Sequedad de boca y halitosis.
- Artralgias y mialgias generalizadas sin artritis.
- Niega otra sintomatología en anamnesis dirigida por órganos y aparatos.

Con sospecha de:

1. Ictus isquémico de repetición en probable relación con **Síndrome antifosfolípido**. (Ausencia de FRCV)
2. Hallazgos clínicos y serológicas que podrían corresponder con un **Síndrome de Sjögren primario** (Anti Ro, Hipergammaglobulinemia, FR) o **secundario asociado a LES** (ANA y Ac Anti SM+)

Se solicitan pruebas complementarias

- **TEST DE SCHIRMER**

Dic/06: Test Schirmer tipo II

5 minutos OD: 3 mm OI: 3 mm

Córnea transparente con puntata confluyente en área inferior, área de hendidura y en periferia superior de ambos ojos.

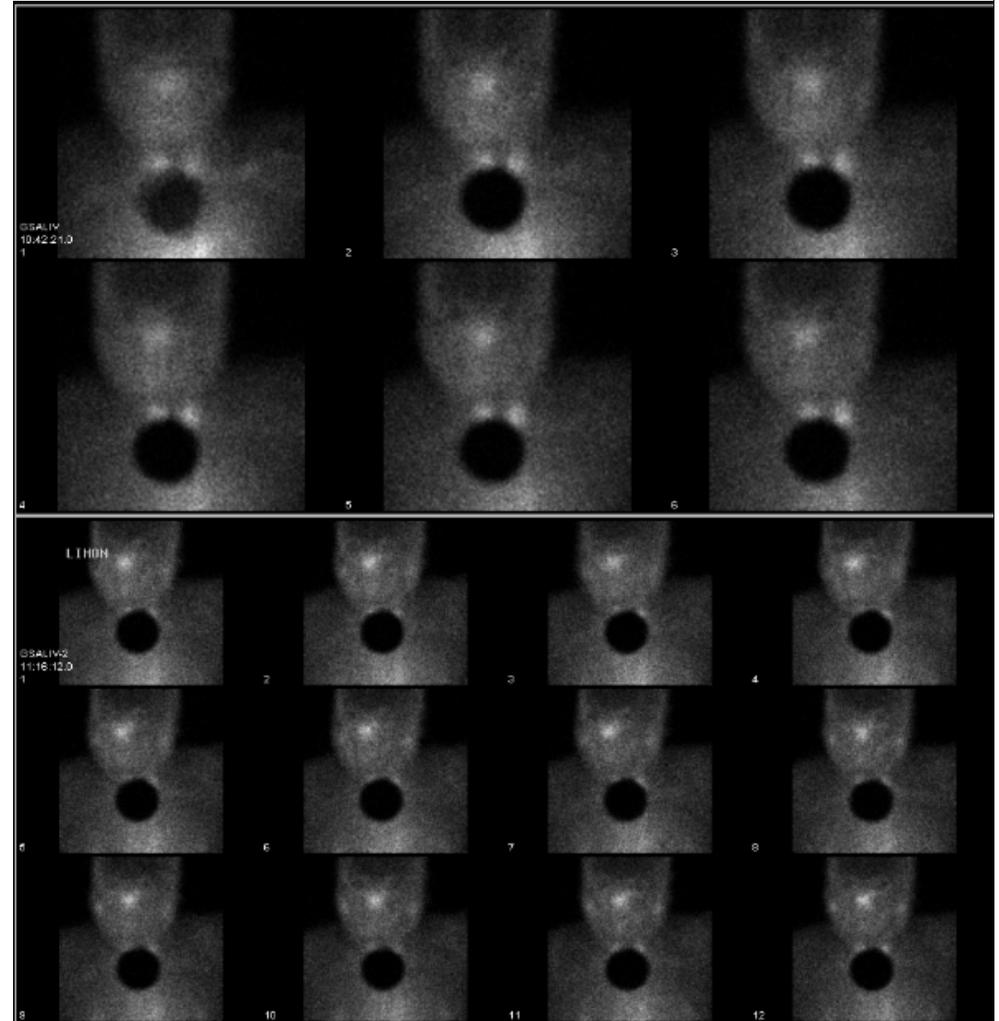
JUICIO CLÍNICO: queratopatía por ojo seco.



- 
- **BIOPSIA DE LABIO INFERIOR Feb/07:**
Fragmento de MUCOSA LABIAL sin lesiones histológicas relevantes.

NOTAS: La muestra no incluye glándula salival ni fibrosis relevante.

**GAMMAGRAFIA
SALIVAR Feb/07:**
Estudio
compatible
con el diagnóstico
de sospecha de
síndrome seco.



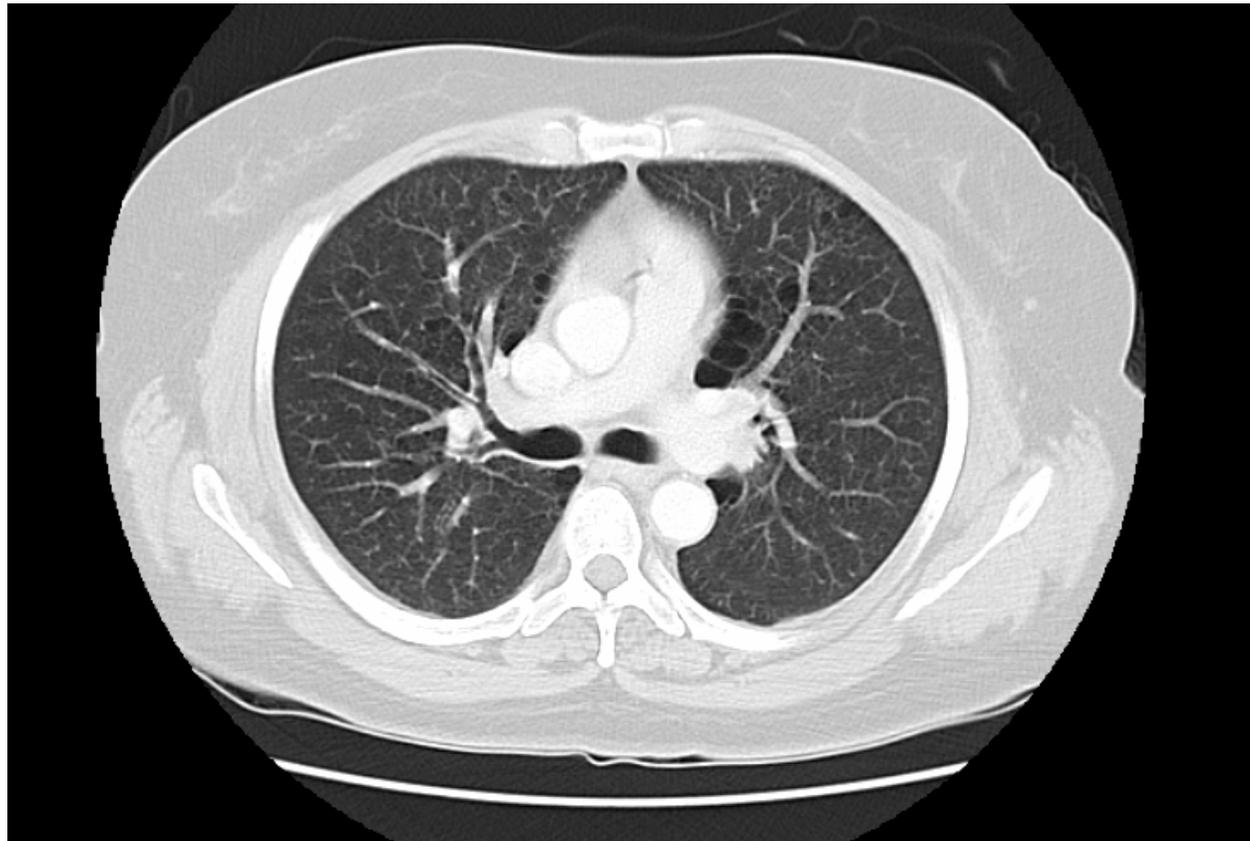
TC DE CUELLO Jun/09:

Nasofaringe, orofaringe, hipofaringe y laringe dentro de la normalidad. No evidencia de adenopatías patológicas en cadenas laterocervicales. En la región supraclavicular izquierda no se visualiza imagen sugerente de patología. **Afectación parotídea bilateral, la izquierda de mayor tamaño, con aumento de densidad del parénquima y múltiples quistes de tamaño variable.** Hallazgos compatibles con estadio final de afectación glandular por Síndrome de Sjögren. **Glándulas submaxilares de aspecto atrófico.**

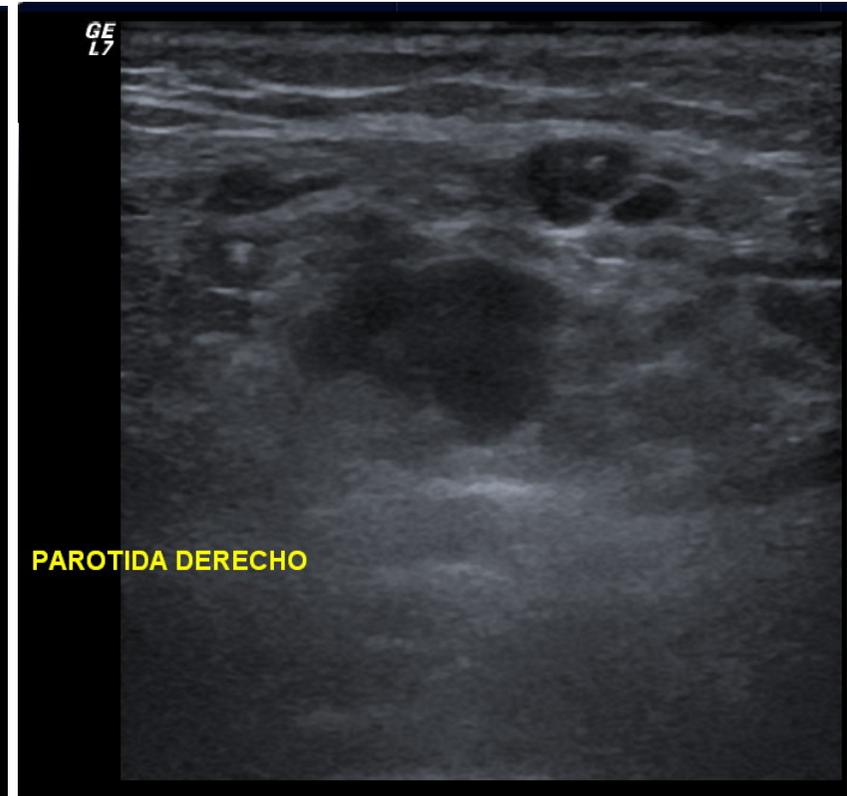
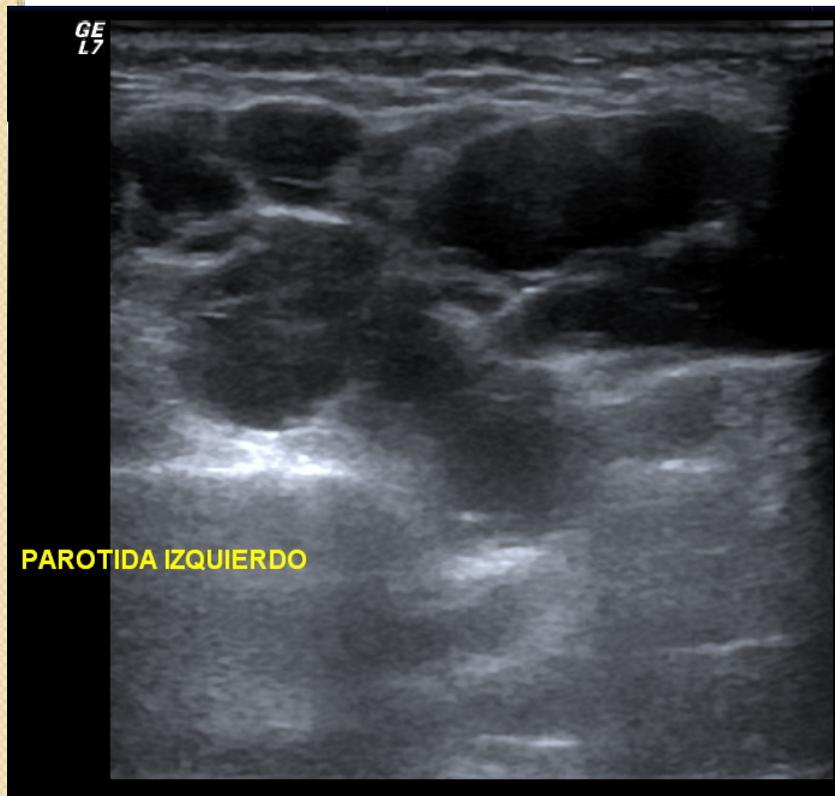


TC DE TORAX Dic/09:

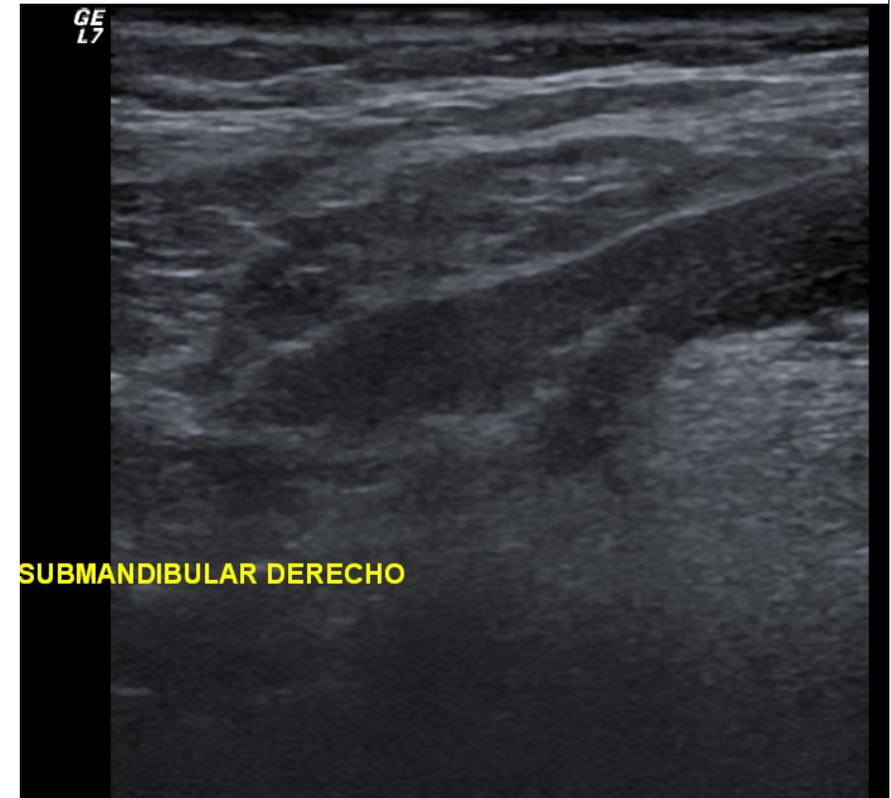
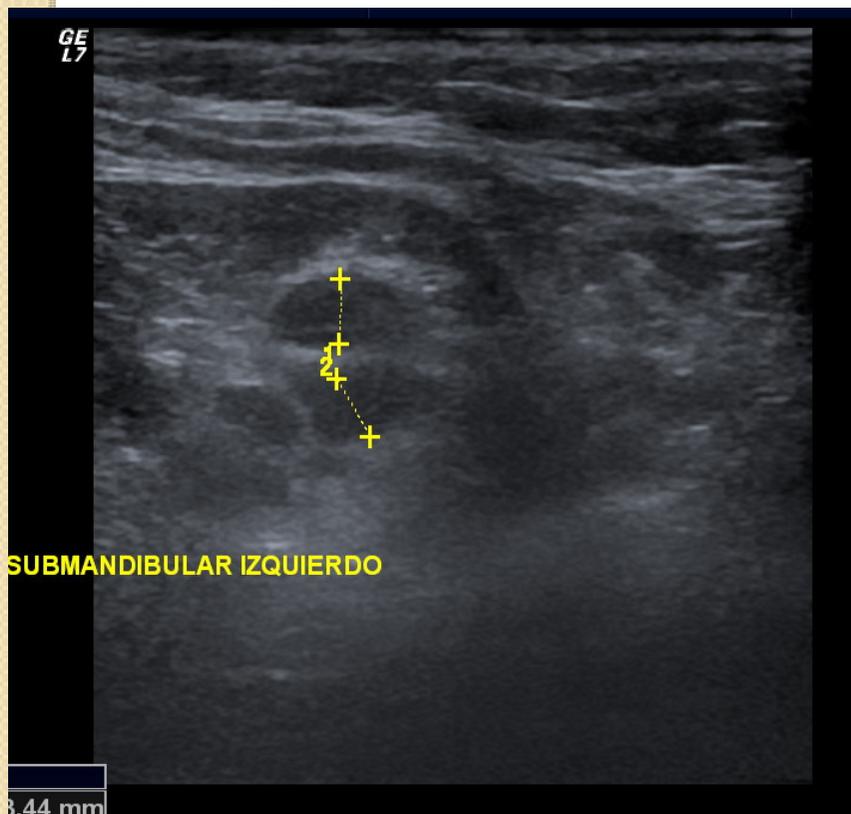
Enfisema centrilobulillar y fundamentalmente paraseptal de predominio en ambos lóbulos superiores por atelectasia pulmonar en ambas bases pulmonares. En ambas regiones axilares y mediastino se visualizan algunas adenopatías, aunque de tamaño y morfología dentro de rangos normales.



- **ECOG. DE CUELLO _ TIROIDES PAROTIDAS SUBMAXILARES**
Enero/11: Parótidas de aspecto poliquístico. Ambas parótidas desestructuradas reemplazadas por múltiples quistes intercalados con áreas de parénquima sin evidencia de lesiones sospechosas de malignidad. Submandibulares atróficas con ecogenicidad heterogénea en relación con cambios inflamatorios. No se aprecian adenopatías laterocervicales de tamaño o apariencia patológica.



- **ECOG. DE CUELLO _TIROIDES PAROTIDAS SUBMAXILARES Enero/11**: Parótidas de aspecto poliquístico. Ambas parótidas desestructuradas reemplazadas por múltiples quistes intercalados con áreas de parénquima sin evidencia de lesiones sospechosas de malignidad. **Submandibulares atroficas** con ecogenicidad heterogenea en relacion **con cambios inflamatorios**. No se aprecian adenopatías laterocervicales de tamaño o apariencia patológica.





- **AGOSTO 2006 Y ABRIL 2010: SEROLOGÍA INFECCIOSA:**

- VHB: AgHBs Negativo, Ac-HBs Positivo, Anti HBc Positivo
- VHC: Anti-VHC Negativo,
- Serología VIH Negativo

- **SEPTIEMBRE 2006: Estudio de Trombofilia negativo:**

- Homocisteína total 11.7
- Antitrombina III 107 %
- Proteína C cromogénica 111
- Proteína S libre 74 %
- Resistencia Proteína C activada (FV) negativo

	Agosto 06	Sept 06	Nov 06	Mayo 07	Agosto 08	Junio 09	Enero 10
ANA	I /1280 moteado	I /1280 moteado	I / 2560 moteado	I/1280 moteado	I / 1280 mixto	I/2560 moteado	I/1280 moteado
Ac anti-n DNA		-	-	-	-	-	-
Ac anti-SM		+	+	+	Indet	-	Indet
ACA IgG	+ 28.15		- 10.21	+ 21.98			+ 34.51
ACA IgM	+ 22.86		Indet 19.91	Indet 14.84			+ 75.60
Ac. anti-Beta 2 GPI IgG			- 3.20	- 3.11			- 4.06
Ac. anti-Beta 2 GPI IgM			- 6.21	- 8.98			- 3.58
Ac anti-SSA/Ro	+	+	+	+	+	+	+
Ac anti-SSB/La	-	-	-	-	-	-	-
FR	+ 179		+ 204	+ 170			

	Agosto 06	Sept 06	Nov 06	Mayo 07	Agosto 08	Junio 09	Enero 10
Ac anti-RNP	+	+	+	+	+	+	+
Ac anti-Scl 70	-	-	-	-	-	-	-
Ac anti-Jo-1	-	-	-	-	-	-	-
Ac anti-Ribosomales	-	.	-	-	-	-	-
Ac anti-histonas	-	.	-	-	-	-	-
Ac anti-centrómato	-	-	-	-	-	-	-
Ac. anti-MPO			-	-			
Ac antiPR3			-	-			
Antimitocondriales			-		-		
Ac anti M2			-				

	Agosto 06	Nov 06	Mayo 07	Nov 08	Junio 09	Enero 10	Mayo 10
PCR		2.1	2.3			0.8	1.2
VSG		70	76	77	56	60	65
IgG (650-1600)	1799	1828	1780	2050	2000	1870	1890
IgA (87-474)	226	251	211	278	289	271	294
IgM (48-312)	107	121	177	131	129	111	117
C3 (90-207)	88	124	104		113	108	120
C4 (17.4-52.2)	27.9	34	24.2		20.6	22.1	24.8
Proteinograma	G-globulinas			G-globulinas policlona	G-globulina policlona	G-globulinas policlona	
Crioglobulinas						CM tipo II: IgG policlona IgM Kappa monoclona	+

	Agosto 06	Mayo 07	Nov 07	Agost 08	Nov 08	Junio 09	Enero 10	Mayo 10
Cr	0.88	0.93	1.03	1.09	1.12	1.17	1.11	1.07
FgMDRD		67.6	60	56	54.3	51.4	54.4	56.8
Cad. Ligeras Kappa					Suero: 497 Orina: 0.77			
Cad. ligeras Lambda					Suero: 212 Orina: <0.40			
Kappa/Lambda (1.4 - 2.6)					2.3			
Proteinuria orina				MAU +	No selectiva		No	No
Sedimento orina				normal			normal	normal

Primary Sjögren Syndrome in Spain. Clinical and Immunologic Expression in 1010 Patients. GEMESS Study Group

TABLE 8. Main Epidemiologic, Clinical and Immunologic Features in Large Series of Patients With Primary SS

Feature	Present Report* (%)	Ioannidis et al ²⁰ (%)	Alamanos et al ¹ (%)	Theander et al ⁴⁰ (%)	Garcia-Carrasco et al ¹⁷ (%)
No. of patients	1010	723	422	265	400
Country	Spain	Greece	Greece	Sweden	Spain
Sex (female)	93%	94%	95%	91%	93%
Female:male ratio	13:1	16:1	20:1	10:1	14:1
Mean age at onset (yr)	53	-	55	56	53
<u>Xerostomia</u>	96%	95%	94%	-	98%
<u>Xerophthalmia</u>	96%	96%	100%	-	93%
<u>Parotid enlargement</u>	27%	44%	26%	26%	18%
<u>Articular involvement</u>	48%	-	39%	-	37%
Raynaud phenomenon	18%	-	35%	-	16%
Pulmonary involvement	11%	-	3%	-	9%
Peripheral neuropathy	11%	-	-	-	7%
Vasculitis	9%	8%	5%	-	12%
Renal involvement	5%	-	-	-	6%
CNS involvement	2%	-	-	-	1%
<u>ANA</u>	85%	80%	94%	-	74%
<u>Anti-Ro/SS-A</u>	52%	48%	50%	56%	40%
<u>RF</u>	48%	52%	32%	51%	38%
Anti-La/SS-B	34%	27%	40%	-	26%
Low C3	9%	3%	-	-	3%
Low C4	9%	20%	-	-	8%
<u>Cryoglobulins</u>	10%	-	28%	-	9%

*Not all percentages are based on 1010 patients; denominators differ because of varying number of patients for each feature. See Table 1 for details.

Primary Sjögren Syndrome in Spain. Clinical and Immunologic Expression in 1010 Patients. GEMESS Study Group

TABLE 7. Univariate and Multivariate Analysis of the Main Demographic, Clinical, and Immunologic Features in Patients With Primary SS, According to Presence or Absence of the Main Immunologic Markers

Variable	ANA (+) No. (%) (n = 859)	RF (+) No. (%) (n = 467)	Ro/La (+) No. (%) (n = 534)	Low C3/C4 No. (%) (n = 102)	Cryoglobulins No. (%) (n = 62)
Sex (female)	805 (94%)	-	-	-	-
Age at diagnosis, yr (mean ± SEM)	52.6 ± 0.5	50.7 ± 0.7	49.6 ± 0.7*	47.2 ± 1.6*	49.8 ± 1.9
Parotid scintigraphy III/IV	-	-	266/363 (75%)*	-	-
Salivary gland biopsy (+)	-	152/182 (83%)	181/214 (85%)*	-	-
<u>Parotid enlargement</u>	-	141 (30%)	168 (31%)	-	<u>25 (40%)*</u>
Raynaud phenomenon	177 (21%)*	110 (24%)	126 (24%)*	-	18 (29%)
Arthralgia	465 (54%)*	266 (57%)	297 (56%)	-	-
Vasculitis	-	64 (14%)*	65 (12%)	22 (22%)*	21 (34%)*
Renal involvement	-	-	33 (6%)	-	8 (13%)
Peripheral neuropathy	-	-	74 (14%)*	-	11 (18%)
CNS involvement	-	-	5 (1%)	-	-
Lymphoma	-	-	-	10 (10%)*	-
Anemia	-	101 (22%)	-	35 (34%)	35 (40%)
Leukopenia	147 (17%)	106 (23%)	113 (21%)	30 (29%)	21 (34%)*
Thrombocytopenia	-	-	86 (16%)*	20 (20%)	21 (34%)
ANA (+)	NA	430/466 (92%)	490 (92%)	-	-
<u>RF (+)</u>	430/838 (51%)*	NA	340/523 (65%)*	59 (58%)	<u>37 (61%)</u>
<u>Anti-Ro/SS-A (+)</u>	478/855 (56%)*	335/465 (72%)*	NA	-	<u>36 (59%)</u>
Anti-La/SS-B (+)	313/853 (37%)	243/464 (52%)	NA	-	-
Low C3 levels	-	-	-	NA	14/46 (30%)
Low C4 levels	-	40/342 (12%)	-	NA	19/45 (42%)*
<u>Cryoglobulins</u>	-	<u>37/260 (14%)*</u>	<u>39/300 (13%)</u>	23/76 (30%)*	NA

*Statistically significant in the multivariate analysis adjusted by age, sex, and duration of follow-up.

Primary Sjögren Syndrome in Spain. Clinical and Immunologic Expression in 1010 Patients. GEMESS Study Group

TABLE 6. Univariate and Multivariate Analysis of the Main Demographic, Clinical, and Immunologic Features in Patients With Primary SS, According to Presence or Absence of Systemic Involvement

Variable	Sicca-Limited Disease No. (%) (n = 292)	Systemic Involvement No. (%) (n = 718)	Univariate Analysis (2-Tailed p Value)	Multivariate Analysis*
Age at SS diagnosis, yr (mean ± SEM)	55.98 ± 0.91	51.83 ± 0.55	<0.001	-
Parotid enlargement	52 (18%)	217 (30%)	<0.001	-
ANA (+)	233 (80%)	626 (88%)	0.004	0.037
RF (+)	114/282 (40%)	353/700 (50%)	0.005	-
Anti-Ro/SS-A (+)	115/290 (40%)	403/712 (57%)	<0.001	0.04
Cryoglobulins	13/208 (6%)	49/420 (12%)	0.033	-

*Adjusted by age, sex, and duration of follow-up.

Cryoglobulinemia in patients with primary Sjögren syndrome, a key marker of systemic involvement. Analysis in 628 spanish patients. GEMESS Study Group. EULAR 2011. Ann Rheum Dis 2011; 70 (Suppl3):634

De los 1010 pacientes incluidos, se testaron crioglobulinas en 628, de los cuales 62 (10%) tuvieron criocrito positivo.

Mujeres 58 (93%); Varones 4 (7%)

Edad media 50 años.

Media de 6 años de evolución.

ANÁLISIS MULTIVARIANTE

(edad, sexo, tiempo de evolución)

Agrandamiento parotídeo $p= 0.034$

Vasculitis $p <0.001$

Leucopenia $p=0.003$

C4 bajo $p=0.004$

	Crioglobulinas +	Crioglobulinas -	
Agrandamiento parotídeo	40%	23%	P=0.005
Raynaud	29%	18%	P= 0.04
Vasculitis	34%	15%	P< 0.01
Afectación renal	13%	5%	P < 0.001
Polineuropatía	18%	8%	P= 0.021
Anemia	38%	17%	P= 0.015
Leucopenia	34%	15%	P <0.001
Trombocitopenia	34%	14%	P <0.001
FR+	61%	40%	P= 0.002
Anti-Ro+	59%	44%	P= 0.042
C3 bajo	30%	8%	P <0.001
C4 bajo	30%	8%	P <0.001

Revised international classification criteria for Sjögren's syndrome

→	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 3 times a day?
→	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?
→	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 test, performed without anaesthesia (≤ 5 mm in 5 minutes) 2. Rose bengal score or other ocular dye score (≥ 4 according to van Bijsterveld's scoring system)
	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 a number of lymphocytic foci (which are adjacent to normal-appearing mucous acini and contain more than 50 lymphocytes) per 4 square mm of glandular tissue
	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, cavitory or destructive pattern), without evidence of obstruction in the major ducts 3. Salivary scintigraphy showing delayed uptake, reduced concentration and/or delayed excretion of tracer
→	VI. Autoantibodies: presence in the serum of the following autoantibodies: 1. Antibodies to Ro(SSA) or La(SSB) antigens, or both

Reproduced with permission from: Vitali, C, Bombardieri, S, Jonsson, R, et al. Classification criteria for Sjögren's syndrome: a revised version of the European criteria proposed by the American-European Consensus Group. *Ann Rheum Dis* 2002; 61:664-558. Copyright ©2002 BMJ Publishing Group.

SD. DE SJÖGREN

PRIMARIO

- No asociado a conectivopatías.
- Cumple 4 criterios (Anatomía patológica compatible ó Ac anti Ro/SSA o/y anti La/SSB (S 97%, E 90%)).
- Síntomas oculares + Afectación glandular + Anatomía patológica o Anticuerpos (S 84%, E 95%).

SECUNDARIO

- Asociado a otra conectivopatía (LES, Esclerodermia, AR, EMTC, tiroiditis autoinmune, hepatopatía autoinmune...)
- Cumple 3 criterios: xeroftalmia o xerostomía + 2 criterios objetivos de afectación glandular.



SD. DE SJÖGREN

- **Forma severa:** Ac Ro/SSA y La/SSB, Crioglobulinemia, hipocomplementemia, riesgo de desarrollo de Linfoma no Hodgkin y otras manifestaciones extraglandulares.
- **Forma moderada:** Xeroftalmia, xerostomía, ANA + a título bajo, fatiga, mialgias, disfunción cognitiva ligera.

CRIOGLOBULINEMIA

PÚRPURA + ARTRALGIAS + ASTENIA

Table 1: Classification and clinico-pathological characteristics of different cryoglobulinemias.

	Composition	Pathological findings	Clinical associations
Type I cryoglobulinemia	monoclonal Ig, mainly IgG, or IgM, or IgA self-aggregation through Fc fragment of Ig	tissue histological alterations of underlying disorder	-lymphoproliferative disorders: MM, WM, CLL, B-cell NHL
Type II mixed cryoglobulinemia	monoclonal IgM (or IgG, or IgA) with RF activity (often cross-idiotypic WA-mRF) and polyclonal Ig (mainly IgG)	-leukocytoclastic vasculitis -B-lymphocyte expansion with tissue infiltrates	-infections (mainly HCV) -autoimmune/lymphoproliferative disorders -rarely 'essential'
Type II-III mixed cryoglobulinemia	oligoclonal IgM RF or mixture of poly/monoclonal IgM (often cross-idiotypic WA-mRF)	-leukocytoclastic vasculitis -B-lymphocyte expansion with tissue infiltrates	-infections (mainly HCV) -autoimmune/lymphoproliferative disorders -rarely 'essential'
Type III mixed cryoglobulinemia	polyclonal mixed Ig (all isotypes) with RF activity of one polyclonal component (usually IgM)	-leukocytoclastic vasculitis -B-lymphocyte expansion with tissue infiltrates	-infections (mainly HCV) -more often autoimmune disorders -rarely 'essential'

lymphoproliferative disorders: MM (multiple myeloma), WM (Waldenstrom's macroglobulinemia), chronic lymphocytic leukemia), B-cell non-Hodgkin's lymphoma;
Ig: immunoglobulin; RF: rheumatoid factor; HCV: hepatitis C virus

Review Mixed cryoglobulinemia. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2008, 3:25

Table 1 Clinical conditions that may be associated with cryoglobulinemia.

INFECTIONS

Viral	<i>(Epstein-Barr virus, Cytomegalovirus, Hepatitis A virus, Hepatitis B virus, Hepatitis C virus, HIV)</i>
Bacterial	<i>(Lyme disease, Syphilis, Lepromatous leprosy, Q fever, Poststreptococcal nephritis, Subacute bacterial endocarditis)</i>
Fungal	<i>(Coccidioidomycosis)</i>
Parasitic	<i>(Kala-azar Toxoplasmosis, Echinococcosis, Malaria, Schistosomiasis, Trypanosomiasis)</i>

HAEMATOLOGIC DISEASES

- Non-Hodgkin's lymphoma
- Hodgkin's lymphoma
- Chronic lymphocytic leukemia
- Multiple myeloma
- Chronic myeloid leukemia
- Waldenström's macroglobulinemia
- Castelman disease
- Myelodysplasia
- Thrombocytopenic thrombotic purpura
- Cold agglutinin disease

AUTOIMMUNE DISEASES

- Sjögren's syndrome
- Systemic lupus erythematosus
- Polyarteritis nodosa
- Systemic sclerosis
- Rheumatoid arthritis
- Autoimmune thyroiditis
- Temporal arteritis
- Dermatomyositis-polymyositis
- Henoch-Schönlein disease
- Sarcoidosis
- Pulmonary fibrosis
- Biliary cirrhosis
- Primary antiphospholipid syndrome
- Inflammatory bowel disease
- Endomyocardial fibrosis
- Pemphigus vulgaris

**CRIOGLOBULINEMIA
ESENCIAL / PRIMARIA
5%**

Table 2 Proposed criteria for the classification of mixed cryoglobulinemia.¹⁴

Criteria	Serological	Pathological	Clinical
<i>Major</i>	<u>Mixed cryoglobulins</u> Low C4	Leukocytoclastic vasculitis	Purpua
<i>Minor</i>	<u>Rheumatoid Factor+</u> HCV+ HBV+	Clonal B cell infiltrates (liver-bone marrow)	Chronic hepatitis Membranoproliferative glomerulonephritis Peripheral neuropathy Skin ulcers

HCV+ or HBV+, markers of hepatitis C virus or hepatitis B virus infection (anti HCV ± HCV-RNA; HBV-DNA or HBsAg)

“Definite” mixed cryoglobulinemia syndrome:

- a) Serum mixed cryoglobulins (±low C4) + purpura + leukocytoclastic vasculitis
- b) Serum mixed cryoglobulins (±low C4) + 2 minor clinical symptoms + 2 minor serological/pathological findings

“Incomplete” or “possible” mixed cryoglobulinemia syndrome:

- a) Mixed cryoglobulins or low C4 + 1 minor clinical symptom + 1 minor serological ± pathological finding
- b) Purpura and/or Leukocytoclastic vasculitis + 1 minor clinical symptom + 1 minor serological ± pathological finding
- c) 2 minor clinical symptoms + 2 minor serological ± pathological findings

“Essential” or “secondary” mixed cryoglobulinemia syndrome:

- Absence or presence of well known disorders (infections, immunological, neoplastic)

Review Cryoglobulinemia *Blood Reviews* (2007) 21, 183-200

CRIOGLOBULINEMIA MIXTA

- Púrpura + Artralgias + Astenia +/- afectación multiorgánica (hepatitis crónica, glomerulonefritis membranoproliferativa, neuropatía periférica, vasculitis leucocitoclástica de pequeño y mediano vaso)
- La presencia de crioglobulinas en plasma se correlaciona con la severidad y con el pronóstico independientemente de su título.
- Se asocia frecuentemente a la progresión de enfermedad autoinmune a trastorno linfoproliferativo.
- Aislamiento de crioglobulinas mixtas en pacientes asintomáticos → etapa inicial del síndrome crioglobulinémico.

Table 2: Demographic, clinico-serological and virological features of 250 mixed cryoglobulinemia (MC) patients*.

Clinical features	
Age at disease onset, mean \pm SD yrs (range)	54 \pm 13 (29–72)
Female/Male ratio	3
Disease duration, mean \pm SD years (range)	12 \pm 10 (1–40)
Purpura	98%
Weakness	98%
Arthralgias	91%
Arthritis (non-erosive)	8%
Raynaud's phenomenon	32%
<u>Sicca syndrome</u>	<u>51%</u>
Peripheral neuropathy	81%
Renal involvement**	31%
Liver involvement	73%
B-cell non-Hodgkin's lymphoma	11%
Hepatocellular carcinoma	3%
Cryocrit, mean \pm SD %	4.4 \pm 12
Type II/type III mixed cryoglobulins	2/1
C3, mean \pm SD mg/dl (normal 60–130)	93 \pm 30
C4, mean \pm SD mg/dl (normal 20–55)	10 \pm 12
<u>Antinuclear antibodies</u>	<u>30%</u>
Antimitochondrial antibodies	9%
Anti-smooth muscle antibodies	18%
Anti-extractable nuclear antigen antibodies	8%
anti-HCV Ab \pm HCV RNA, %	92%
<u>Anti-HBV antibodies</u>	<u>32%</u>
HBsAg	1%

* evaluated at the end of the patients' follow-up

**Invariably membranoproliferative glomerulonephritis

Síndrome seco
(Xerostomía y
Xeroftalmia):
30% al
diagnóstico

- 
- Crioglobulinas (+ hipocomplementemia) se asocian frecuentemente con enfermedades sistémicas: Sd. Sjögren y LES.
 - Sd. Sjögren + Crioglobulinas:
 - Aumento de manifestaciones extraglandulares (articulares, vasculitis, neuropatía).
 - Peor pronóstico.
 - Mayor frecuencia de evolución a Linfomas.

DIAGNÓSTICO DE NUESTRA PACIENTE

1. **Síndrome antifosfolípido.**
2. **Sd. Sjögren primario** (xeroftalmia + xerostomía + gammagrafía parotídea + test de Schirmer + AntiRo)
vs secundario a otra enfermedad autoinmune (ANA, Anti Sm, AntiRNP)
3. **Crioglobulinemia mixta tipo II:**
 - **Secundaria:** asociada al Sd. Sjögren.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

- **Sd. De Sjögren y Crioglobulinemia**
comparten:

Xeroftalmia

Artralgias

Xerostomía

Púrpura

FR +

Crioglobulinas

Posible evolución a linfoma de células B

- **Diagnóstico diferencial:**

Anatomía patológica glándula salivar

Ac anti RoSSA/LaSSB

TRATAMIENTO

- **SD. DE SJÖGREN: Tratamiento sintomático:**
 - Xeroftalmia: lágrimas artificiales, colirios de ciclosporina, colirios de esteroides, AINEs tópico.

 - Xerostomía: saliva artificial, agonistas muscarínicos (Pilocarpina, Cevimelina), N-acetil cisteína.

 - Síntomas generales: Hidroxicloroquina (no beneficio claramente demostrado).

 - Síntomas extraglandulares: **Esteroides a altas dosis**, Ciclosporina, Ciclofosfamida en pulsos, Plasmaféresis; Infliximab y Etanercept (no claro beneficio)
Rituximab (mejoría en glomerulonefritis, vasculitis, artritis, neuropatía), disminuye la progresión a linfoma.

TRATAMIENTO

➤ **CRIOGLOBULINEMIA MIXTA ESENCIAL:**

- Asintomáticos: no recomendado.
- Sintomáticos: tratamiento de la enfermedad subyacente.
 - **Interferón alfa +/- Ribavirina**: en CM asociada a VHC.
 - **Ciclofosfamida +/- Esteroides**: síntomas incontrolados con nivel de crioglobulinas en ascenso.
 - **Plasmaféresis +/- ciclofosfamida o esteroides a altas dosis**: manifestaciones severas.
 - **Rituximab**: mejoría rápida de la clínica, disminución de crioglobulinas, disminución de la progresión a trastornos linfoproliferativos.

NUESTRA PACIENTE

TRATAMIENTO:

- Xerostomía: Salagen (clorhidrato de pilocarpina), mal tolerado; Biotene, saliva artificial.
- Xeroftalmia: Lágrimas artificiales.
- Brote de artropatía inflamatoria: Esteroides 20mg/24h en dosis descendente de Junio a Septiembre 2010.

DUDAS

- ¿Coexistencia de LES?
- ¿Afectación renal secundaria al Sd. Sjögren o Crioglobulinemia mixta?
- ¿Evolución a linfoma?
- ¿Tratamiento de crioglobulinas?
- ¿Inmunosupresión?
- ¿Infección pasada por VHB relación con CM?

