

# Aplasia Eritroide Pura y Aplasia Mieloide Pura en Pacientes con Síndrome de Sjögren Primario. Presentación de Dos Casos

Dres. Pagani, Fernando<sup>1</sup>; Martín, Nazarena<sup>1</sup>; Sabas, Martín<sup>2</sup>; Fanjul, Verónica<sup>2</sup>; Vijnovich Varon, Anahí<sup>3</sup>; Zanetto, Ulises<sup>4</sup>



ARTÍCULO ORIGINAL

<sup>1</sup> Servicio de Hematología. Clínica Colón. Mar del Plata. Argentina.

<sup>2</sup> Servicio de Anatomía Patológica. Clínica Colón. Mar del Plata. Argentina.

<sup>3</sup> Instituto de Patología CEPACIT, Buenos Aires, Argentina.

<sup>4</sup> Departamento de Patología, Birmingham Hospital, Inglaterra.

e-mail: hematologiapagani@speedy.com.ar

HEMATOLOGIA, Vol. 12 Nº 1:  
Enero - Abril, 2008

## RESUMEN

Las citopenias inmuno mediadas son manifestaciones comunes en el Síndrome de Sjögren primario. Pueden presentarse tanto como anormalidades de laboratorio sin significado clínico como hasta formas severas y sintomáticas. Estas alteraciones se han descrito durante la evolución de la enfermedad y menos frecuentemente, como manifestación inicial en individuos sin síntomas sicca.

La Aplasia Eritroide Pura y la Aplasia Mieloide Pura resultan infrecuentes como forma de presentación clínica de esta entidad. Describimos dos casos donde constatamos dicha asociación, por lo cual resulta evidente considerar el Síndrome de Sjögren como diagnóstico diferencial de citopenias inmunes sin explicación.

**Palabras clave:** *Aplasia Eritroide Pura, Aplasia Mieloide Pura, Síndrome de Sjögren.*

## INTRODUCCIÓN

El Síndrome de Sjögren (SS) es un desorden autoinmunitario crónico de etiología desconocida asociado con hiperreactividad de linfocitos B. Se caracteriza por infiltración linfoplasmocitaria de las glándulas exocrinas con destrucción epitelial que provoca un síndrome seco definido por xerostomía y xeroftalmía, y producción de una gran variedad de autoanticuerpos.

Es una enfermedad que se puede presentar aisladamente (SS primario) o asociada a otras enfermedades sistémicas (SS secundario).

Las manifestaciones hematológicas de esta enfermedad incluyen fundamentalmente anemia normocítica leve de inflamación crónica, anemia hemolítica autoinmune, Coombs positiva sin hemólisis, leucopenia

moderada (30-40%), neutropenia (10%), linfopenia y trombocitopenia autoinmune (5-16%). Sin embargo, aplasia mieloide pura (AMP), aplasia eritroide pura (AEP), anemia aplásica y síndromes mielodisplásicos han sido mucho menos hallados como forma de presentación del SS primario<sup>(1-5)</sup>.

Presentamos dos casos de Síndrome de Sjögren asociados a ARP y ABP, respectivamente.

## PRESENTACIÓN DE CASOS

### Caso 1.

M.M. mujer de 45 años, con antecedentes de Síndrome de Sjögren y Lupus Discoide en 1993, bajo tratamiento con prednisona 2 mg/día, hidroxicloroquina 400mg/día y Etoricoxib. Derivada a nuestro servicio de Hematología por presentar anemia. Sin historia de hemorragias gastrointestinales ni ginecológicas. Al examen físico solo presentó palidez cutáneo-mucosa, sin lesiones oculares ni bucales. No se palparon organomegalias ni adenomegalias. La evaluación de laboratorio reveló la presencia de Anticuerpos anti-Ro/SSA anti-la/SSB, FAN positivos, anti-Sm en título dudoso, C4 disminuido; Proteínograma electroforético y dosaje de inmunoglobulinas normales; Latex AR, anti-DNA, Anti factor intrínseco, y Antiperoxidasa negativos. La prueba de Coombs directa fue negativa y el dosaje de EPO elevado. Hematimetría: Hematocrito: 19%, Hemoglobina: 6.4 gr/dl, Reticulocitos 0.01%, Leucocitos: 6200/mm<sup>3</sup>: Polimorfonucleares (PMN) 42%, Eosinófilos 6%, Linfocitos 40%, Monocitos 12%, Plaquetas: 582.000/mm<sup>3</sup>, Eritrosedimentación: 99 mm.

Serología viral: Hepatitis A, B y C, HIV, CMV y Parvovirus B19: todos negativos.

Se descartó timoma por Tomografía Axial Computada.

Se realizó medulograma y biopsia de médula ósea, donde se observó una médula hiper celular (celularidad 65%) con hiperplasia mieloide y megacariocítica, y marcada hipoplasia de la serie eritroide con maduración normoblástica. Ausencia de "nidios eritroides". La relación mielo-eritroide: 6 a 1. Se realizaron las siguientes técnicas inmunohistoquímicas: MPO, CD20, CD3 y glicoforina. Esta última mostró escasos y aislados elementos pertenecientes a la progenie eritroide (Figura 1).

Diagnóstico: Aplasia Eritroide Pura secundaria a Síndrome de Sjögren.

Se trató con Metilprednisona 1mg/kg de peso y Acido Fólico 5 mg con progresivo aumento de hemoglobina y hematocrito. Actualmente mantiene cifras normales de hemoglobina.

### **Caso 2.**

M.A. mujer de 49 años, derivada a nuestra consulta en 1994 por presentar estomatitis candidiásica acompañada de fiebre, astenia, hiporexia, odinofagia, con mal estado general. Como antecedente farmacológico se destaca la toma de lorazepam, piroxicam, paracetamol y Clorhidrato de clomipramina 25 mg, este último desde un mes antes de la aparición de los síntomas. No presentaba organomegalias ni adenomegalias. Ningún otro antecedente clínico de importancia.

Estudios hematológicos: Hematocrito: 36%; Hemoglobina: 11,3 mg/dl; Plaquetas: 260x10<sup>9</sup>/l; Leucocitos: 1,1x10<sup>9</sup>/l : PMN: 2%; Linfocitos: 78%; Células plasmáticas: 2%; Monocitos:10%. Eritrosedimentación: 65mm; Prueba de Coombs (directa): negativa.

Laboratorio: glucemia, función renal, función hepática, LDH, colagenograma, proteinograma por electroforesis, dosaje de inmunoglobulinas y complemento fueron todos normales. Anticuerpos antinucleares positivo 1/320, patrón homogéneo. Ac anti DNA, anti Sm, anti RPN negativos. Ac anti SS-A (Ro) positivo >17 U y anti SS-B (La) negativo.

Diagnóstico por imágenes: Radiografía de tórax y Tomografía Axial Computada de tórax y abdomen: no se observan lesiones. Se descarta timoma.

Serología viral: Hepatitis A, B y C, Citomegalovirus, Virus de la Inmunodeficiencia Humana Tipo 1 y 2, y Virus de Epstein Barr fueron todos negativos.

Se realizó medulograma y biopsia de médula ósea donde se observó: celularidad conservada (70%), ausencia de serie granulocítica, con aumento de población linfoplasmocitaria. Serie eritroide y megacariocítica conservadas. Intenso infiltrado nodular e intersticial compuesto principalmente por linfocitos pequeños, con menor porcentaje de plasmocitos (Figura 2). Se realizó inmunomarcación del material incluido en parafina con un panel que incluyó los siguientes

anticuerpos: CD3, CD4, CD8, CD20 y CD45. Por su intermedio se observó que el infiltrado linfocitario nodular estaba constituido por linfocitos pequeños predominantemente T con fenotipo helper (CD3 fuertemente positivo, CD4 positivos, CD20 negativos).

Diagnóstico: Aplasia Mieloide Pura con infiltrado nodular T.

Fue hospitalizada. Se indicó la suspensión de todos los medicamentos. Recibió factor estimulante de colonias granulocíticas (filgrastim), e inició tratamiento antibiótico (ceftazidima y amikacina) y antimicótico (fluconazol y nistatina).

Presentó buena evolución clínica y aparición de PMN al octavo día de internación con aumento progresivo, externándose con más de 1,3 PMNx10<sup>9</sup>/l.

A los siete años de seguimiento se encontraba asintomática, con anemia y leucopenia leve, sin neutropenia. Se reiteró medulograma y biopsia de médula ósea donde se observó celularidad conservada, con presencia de las 3 series hematopoyéticas normales. Pequeños nódulos linfocitos paratrabeculares, linfoplasmocíticos que persisten.

Estudio citogenético: 46 cromosomas, XX, normal.

En 2004 con buen estado general, presenta sequedad bucal y ocular, se diagnosticó Síndrome de Sjögren tratándose en forma sintomática.

### **DISCUSIÓN**

El Síndrome de Sjögren (SS) es uno de los desórdenes autoinmunes más frecuentes, afectando del 3 al 4 % de la población adulta.

Si bien todos los pacientes presentan compromiso de glándulas exócrinas, su presentación clínica es diversa e inespecífica, llevando a un retraso diagnóstico de 3 a 8 años desde la aparición de los primeros síntomas<sup>(2,7)</sup>. En el caso N°2, la paciente presentó diagnóstico de SS a los diez años del diagnóstico inicial de ABP. Las citopenias inmunes solas o combinadas pueden ser la primera manifestación de un SS oculto<sup>(2,7)</sup>.

Se ha informado un aumento del riesgo para el desarrollo de linfomas no Hodgkin en estos pacientes.

La AEP es una entidad hematológica caracterizada por anemia normocítica normocromática severa, reticulocitopenia e hipoplasia eritroide medular marcada. Varios mecanismos autoinmunes han sido descritos para explicar la fisiopatogenia de la AEP como la presencia de autoanticuerpos dirigidos contra progenitores eritroides o eritropoyetina ó células NK ó T que inhiben la eritropoyesis. Por otro lado también se ha señalado la presencia de un inhibidor en suero contra progenitores eritroides, detectados por estudios de cultivo celular, que ha sido ocasionalmente reportado como posible mecanismo fisiopatológico de la AEP. La hipótesis más acertada es que ocurra una supresión de la eritropoyesis mediada humoralmente, posiblemente reflejando una

disfunción de linfocitos B que presumiblemente resulta de una función supresora de células T CD8 anormal (1). La AEP ha sido asociada con enfermedades autoinmunes, infecciones, tumores hematológicos y no hematológicos, embarazo y drogas (4). La asociación entre AEP y Síndrome de Sjögren es muy rara y en muchos casos resulta ser subdiagnosticado. Hay muy pocos casos reportados en la literatura. El caso N° 1 que describimos se trató de una mujer con el diagnóstico de SS primario realizado en años anteriores y que como complicación tardía debutó con anemia severa, reticulocitopenia, Coombs negativa e hipoplasia eritroide marcada, por lo cual asumimos el diagnóstico de AEP. Presentó remisión hematológica con esteroides.

La AMP debe ser reconocida como una manifestación rara pero bien establecida asociada a SS primario. La producción de neutrófilos en médula ósea puede estar afectada o los neutrófilos pueden ser destruidos en la circulación tanto por mecanismos inmunes humoral o celular (3,5).

Dentro de las causas de AMP existen formas relacionadas a timoma, donde se ha evidenciado autoanticuerpos contra el receptor GM-CSF; formas no relacionadas a timoma, donde se observaron tanto factores inhibitorios humorales como celulares por linfocitos T; y aquellas inducidas por drogas, también por inhibición de la actividad GM-CFS (5).

La agranulocitosis inexplicada ha sido raramente reportada en pacientes con SS primario (6). El tratamiento empleado se ha basado en el uso de esteroides usados solos o en combinación con drogas inmunosupresoras tales como metotrexate, hidroxicloquina, ciclofosfamida, ciclosporina; inmunoglobulina IgG y FSC-G (2,8). Los resultados con el uso de estas drogas han sido variables. Algunos autores han encontrado remisión completa con esteroides solo y otros lo logran combinando los anteriores.

En nuestro caso el diagnóstico de AMP fue primariamente relacionado al uso de drogas antidepresivas (clomipramina). La evolución clínica y la persistencia de los nódulos linfáticos en médula ósea años más tarde, plantean la posibilidad que la AMP estuvo desencadenada por un mecanismo inmune no solamente relacionado al uso de medicamentos sino también al S.S.

## CONCLUSIONES

1. El SS primario debe ser considerado en el diagnóstico diferencial de todos los pacientes con citopenias inexplicables.
2. La AMP y AEP deben tenerse en cuenta como manifestación hematológica de un SS primario oculto y puede ser una importante clave para el diagnóstico.
3. La AEP también se puede presentar como complicación hematológica de SS como fue el caso de nuestra paciente reportada.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Mavragani CP, Vlachaki E, Voulgarelis M. Pure red cell aplasia in a Sjögren's Syndrome/Lupus Erythematosus overlap patient. *Am J Hematol* 2003; 72:259-262.
2. Schattner A, Friedman J, Klepfish A, Berrebi A. Immune cytopenias as the presenting finding in primary Sjögren's Syndrome. A. Schattner J, Friedman A, Klepfish and A. Berrebi. *Q J Med.* 2000; 93:825-829.
3. Friedman J, Klepfish A, Mileer EB, Ognenovski V, Ike RW, Schattner A. Agranulocytosis in Sjögren's syndrome: two case reports and analysis of 11 additional reported cases. *Semin Arthritis Rheum* 2002; Apr 31(5):338-45.
4. Dessypris, E. The biology of pure red cell aplasia. *Semin Hematol* 1991; 28 (4): 275-284.
5. Marinone, G. Pure white cell aplasia. *Seminars in Hematology* 1991; 28(4):298-306.
6. Coppo P, Sibilia J, Maloisel F, Schlageter MH, Lvoyer A. Primary Sjögren's syndrome associated agranulocytosis: a benign disorder?. *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 476-478.
7. Klepfish A, Friedman J, Schechter Y, Schattner A. Autoimmune neutropenia, thrombocytopenia and Coombs positivity in a patient with primary Sjögren Syndrome. *Rheumatology* 2001; 40:948-949
8. Vivancos J, Vila M, Serra A, Loscos J, Anguita A. Failure of G-CSF therapy in neutropenia associated with Sjögren Syndrome. *Rheumatology* 2002; 41:471-473.

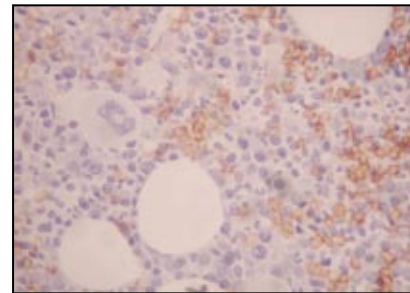


Figura 1. Aplasia Roja Pura. Glicoforina.

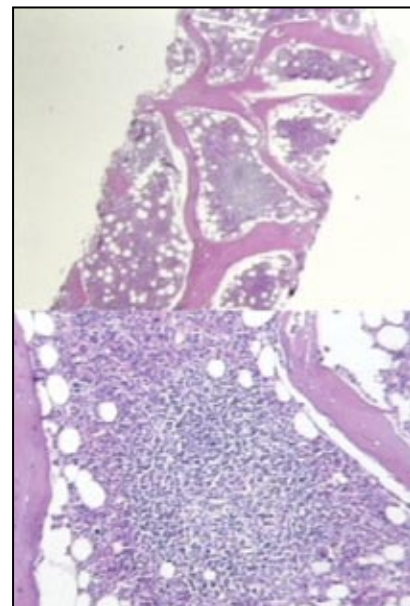


Figura 2. Aplasia Blanca Pura . Nodulo linfoide.