

¹Hospital Padre Hurtado.
Santiago, Chile.

²Facultad de Medicina Clínica
Alemana - Universidad del
Desarrollo. Santiago, Chile.
^{*}Médico Residente.

Trabajo no recibió
financiamiento.

Los autores declaran no tener
conflictos de intereses.

Recibido el 22 de septiembre de
2022, aceptado el 19 de junio
de 2023.

Correspondencia a:
Dra. Dominga García
Esperanza 2150, San Ramón,
Santiago.
magarcias@udd.cl

Síndrome de hipertensión intracraneana como manifestación inhabitual del síndrome de Sjögren. Caso clínico

DOMINGA GARCÍA^{1,2,a}, CRISTIÁN LABARCA^{1,2}

Intracranial hypertension syndrome as an unusual manifestation of Sjögren's syndrome. Report of one case

Neurological manifestations such as polyneuropathy are reported in 8-49% of cases with Sjögren's Syndrome (SjS), but central nervous system involvement is seldom described. We report a 46-year-old woman with a history of SjS with distal renal tubular acidosis and autoimmune thyroiditis. She consulted in the emergency room for a five-days history of holocranial headache and explosive vomiting. Fundoscopy showed bilateral papilledema. Brain computed tomography (CT) without contrast showed diffuse encephalic edema, with effacement of sulci and restriction of peritruncal cisterns. Brain AngioCT ruled out thrombosis, and brain magnetic resonance (MRI) was without structural alterations or hydrocephalus. Lumbar puncture had increased cerebrospinal fluid output pressure but without cytochemical alterations, and negative gram, cultures and filmarray. The diagnosis of Intracranial Hypertension Syndrome (ICHTS) of probable autoimmune etiology in the context of SjS was proposed, and management with high-dose corticosteroids was initiated with favorable clinical and imaging response.

(Rev Med Chile 2023; 151: 387-391)

Key words: Intracranial Hypertension; Pseudotumor Cerebri; Sjogren's Syndrome.

El síndrome de Sjögren (SSj) es una patología autoinmune sistémica que afecta predominantemente glándulas exocrinas (típicamente salivales y lacrimales), pero que también tiene compromiso extraglandular, pudiendo presentarse con complicaciones de otros sistemas¹.

Se reporta 8%-49% de manifestaciones neurológicas, siendo la más frecuente la polineuropatía sensitiva y alteraciones periféricas, con compromiso excepcional del sistema nervioso central (SNC)². Se presenta un caso inhabitual manifesta-

do con Síndrome de Hipertensión Intracraneana (SHTIC).

Caso clínico

Mujer de 46 años, con antecedente de tiroiditis autoinmune y síndrome de Sjögren primario diagnosticado 3 años antes en contexto de baja de peso asociada a síntomas sicca, fotosensibilidad y Raynaud. En el estudio destaca IFI de anticuerpos

antinucleares (ANA) positivos 1/2.560 patrón moteado, ELISA anti-Ro positivo 69,4 U/ml, ELISA anti-La positivo 28,6 U/ml y anti-DNA negativo. Durante su evolución desarrolló compromiso sistémico asociado a SSj, con enfermedad renal crónica etapa IIIa y acidosis tubular renal distal. Se encontraba en tratamiento crónico con prednisona 10 mg/día, azatioprina 100 mg/día, hidroxiclороquina 200 mg/día, lágrimas artificiales, cloruro de potasio y levotiroxina.

Consulta en servicio de urgencia por cuadro de 5 días de cefalea holocránea pulsátil intensa, asociada a náuseas y vómitos explosivos, que alivia en bipedestación y empeora en decúbito, y que no responde a analgesia habitual. Ingresa estable y afebril, quejumbrosa al intentar examinación en decúbito. Al examen físico destaca IMC 22 kg/m², levemente deshidratada, con examen neurológico sin alteraciones focales, sin alteraciones visuales ni otros hallazgos. Se realiza fondo de ojo que evidencia papiledema bilateral.

En laboratorio de ingreso destacaba insuficiencia renal aguda sobre insuficiencia renal crónica, con BUN de 22 mg/dl y creatinina 1,6 mg/dl

(con un basal de creatinina de 1,3 mg/dl, valores normales de BUN 7,7-22,7 mg/dl y creatinina 0,5-0,9 mg/dl), acidosis metabólica con un pH de 7,15 y un bicarbonato de sodio de 8 mmol/L (valores normales pH 7,32-7,42 y bicarbonato de sodio 21-26 mmol/L), hipokalemia de 2,7 mEq/L (valores normales 2,5-5,1 mEq/L), anemia microcítica hipocrómica con hemoglobina de 11 g/dl, VCM de 88 fL y HCM de 31 pg (valores normales de hemoglobina 12,3-15,3 g/dl, VCM 80-96 fL y HCM 28-33 pg), VHS elevada en 67 mm/h (valores normales de 0-20 mm/h), TSH de 0,07 uUI/ml y T4 9 ug/dl (valores normales TSH 0,27-4,2 uUI/ml y T4 5,1-14,1 ug/dl) e hipocomplementemia leve de C3 en 70 mg/dl (valores normales 90-180 mg/dl) con C4 normal en 14 mg/dl (valores normales 10-40 mg/dl).

Se realiza tomografía computarizada (TC) de cerebro sin contraste, que evidencia edema encefálico difuso, con borramiento de surcos y restricción de cisternas peritroncales, sin evidencia de hidrocefalia ni masas (Figura 1).

Se complementan imágenes con AngioTC de cerebro que descarta trombosis venosa y punción

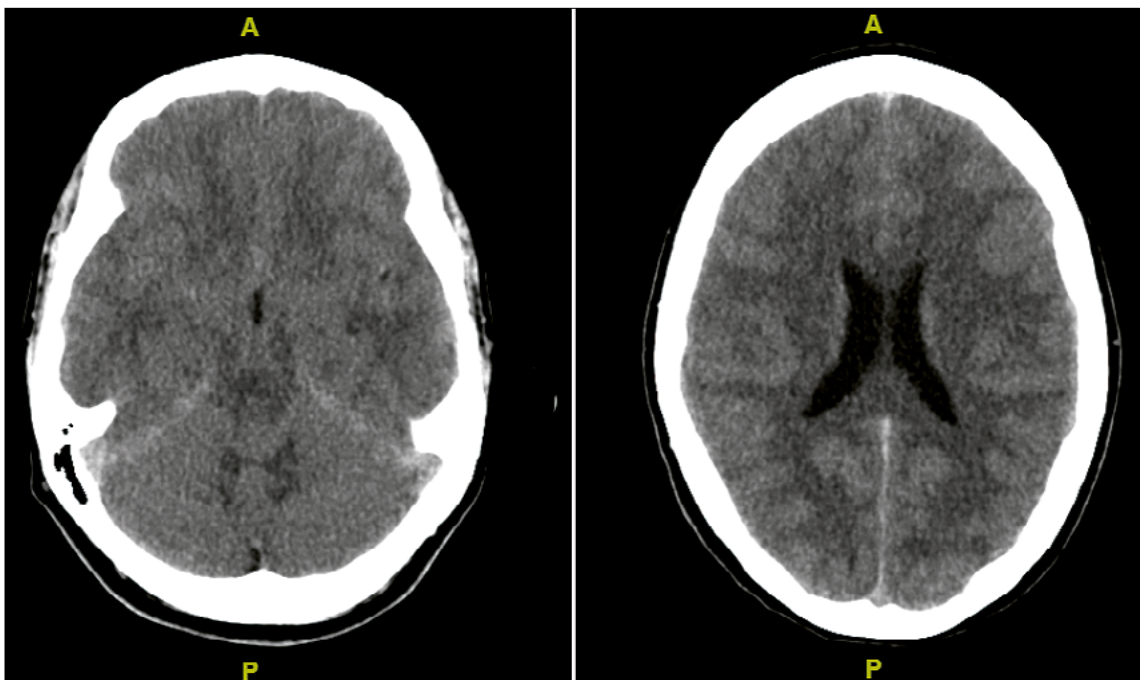


Figura 1. Tomografía computarizada sin contraste de cerebro. Se evidencia edema encefálico difuso, con borramiento de surcos y restricción de cisternas peritroncales, sin evidencia de hidrocefalia ni masas.

lumbar, que evidencia aumento de presión de salida de líquido cefalorraquídeo (26 cmH₂O, valores normales 8-20 cmH₂O), líquido de aspecto claro incoloro, 0 células/uL, proteínas 22 mg/dl (valor normal < 45 mg/dl), glucosa 63 mg/dl (valor normal > 70 mg/dl), gram sin bacterias, cultivo negativo y panel molecular de infecciones meníngeas negativo. Posteriormente, se realiza resonancia magnética de cerebro con galodinio, sin alteraciones estructurales ni hidrocefalia (Figura 2).

Se interpreta como SHTIC de probable causa autoinmune en contexto de síndrome de Sjögren. Se maneja con pulsos de metilprednisolona 500 mg/día por 3 días y manejo posterior con prednisona oral 1 mg/kg en dosis decrecientes, con buena respuesta clínica e imagenológica, logrando alivio de síntomas, resolución de papiledema y normalización de neuroimágenes tras 1 semana de tratamiento. Se decidió continuar con azatioprina 100 mg/día como terapia inmunosupresora de mantención dado que impresionaba baja adherencia de paciente a terapia más que fracaso de esta. Evolucionó favorablemente, con buena adherencia a tratamiento y permitiendo titular dosis de prednisona y azatioprina a la baja sin

incidentes. La difusión de la información e imágenes fue autorizada por la paciente por medio de consentimiento informado.

Discusión

El caso presentado corresponde a un SHTIC con clínica, neuroimágenes y estudio de punción lumbar sugerentes. Estos estudios descartan las principales causas de SHTIC (tumor o absceso intracerebral, infección de SNC, trombosis de senos venosos cerebrales, hemorragia, edema cerebral localizado)³. Ante este escenario, la literatura sugiere dos grandes diagnósticos diferenciales: 1) Pseudotumor cerebri, que corresponde a HTIC con causa secundaria identificable que no provoca efecto de masa, y 2) HTIC idiopática, en la cual no se logra identificar ninguna causa secundaria³.

Dentro de las causas secundarias descritas de Pseudotumor cerebri están algunos fármacos (algunos antibióticos, corticoides, litio, retinoides, entre otros), causas hormonales (enfermedad de Addison o Cushing), anemia e insuficiencia renal (infrecuentes), alteraciones respiratorias (como apnea obstructiva del sueño e hipercapnia),

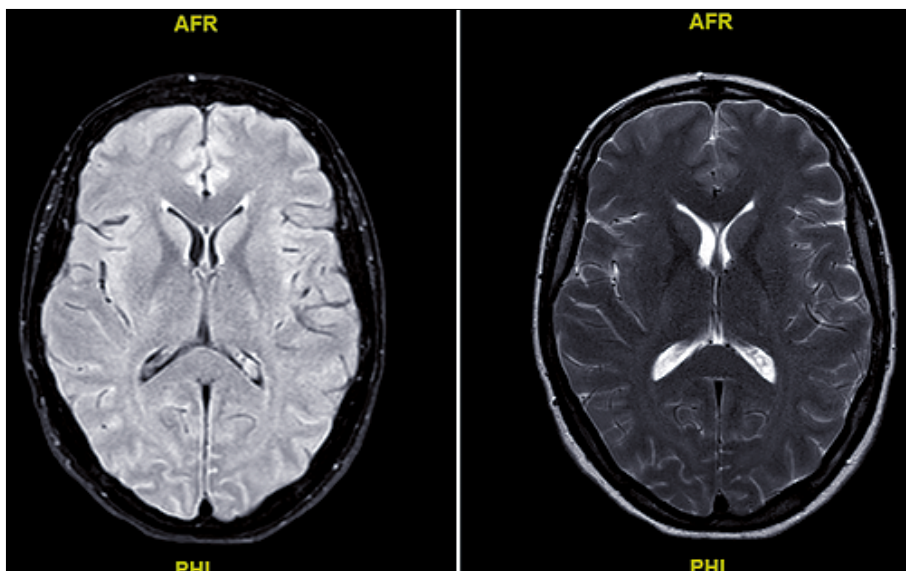


Figura 2. Resonancia magnética de cerebro con contraste venoso y arterial. Se muestran cortes de las secuencias FLAIR y T2 respectivamente. No se observan focos de restricción a la difusión sugerentes de isquemia reciente. No hay estigmas de sangrado en T2 gradiente. Sustancia blanca sin alteraciones significativas de señal. Sistema ventricular de volumen normal. Venas cerebrales superficiales, profundas y principales senos derales con adecuada señal de flujo. No se observan focos de refuerzo anormal. Examen sin hallazgos de significado patológico.

causas genéticas (como síndrome de Down y Turner), infecciosas (virus de inmunodeficiencia humana, varicela) y, finalmente, causas autoinmunes (principalmente lupus eritematoso sistémico y SSj)^{3,4}.

En este caso, se descartaron razonablemente las causas secundarias mencionadas, por lo cual se determinó que esta presentación podría estar en el contexto de enfermedad autoinmune de base. A modo de prueba terapéutica, se administró pulsos de corticoides endovenosos (que no forman parte de manejo de HTIC idiopática donde puede incluso empeorar el cuadro)³, lográndose buena respuesta clínica e imagenológica con resolución del SHTIC, lo que apoyó la hipótesis diagnóstica de causa autoinmune.

El compromiso neurológico está bien descrito en SSj (8%-49%), siendo principalmente de sistema nervioso periférico con manifestaciones como neuropatía periférica de distintos tipos, radiculopatías, entre otras⁵. El compromiso de SNC es menos habitual, generalmente caracterizado por lesiones focales centrales, síndromes desmielinizantes, encefalitis o meningitis aséptica y neuromielitis óptica⁶. La presentación con SHTIC se ha descrito con baja frecuencia, siendo aún más inhabitual su presentación en SSj primario.

De nuestro conocimiento, existen tres casos reportados previamente de SHTIC secundario a SSj primario⁷⁻⁹. Uno de ellos es el de Stanescu et al (2003) donde una mujer de 38 años consultó por disminución de agudeza visual, confirmando en su estudio SHTIC. No obstante, en este caso existían otros factores confusores como obesidad e hipovitaminosis A, además de que el diagnóstico de SSj no fue tan concluyente y que no se presentó respuesta adecuada a tratamiento con acetazolamida, vitamina A y corticoides, requiriendo derivación ventrículo-peritoneal para lograr resolución sólo parcial del cuadro.

Los otros casos reportados son los de Lim et al (2011) y Wang et al (2020). En el primero se trataba de un hombre de 19 años que se presentó con cefalea, diplopía y visión borrosa, con confirmación de SHTIC pero con resto de estudio de causas secundarias negativo, salvo por serología y estudios compatibles con SSj, presentando buena respuesta a corticoterapia. En el de Wang et al, se describe una mujer de 38 años que también consultó por cefalea y pérdida de agudeza visual, con evidencia de SHTIC y diagnóstico bien documen-

tado de SSj. Este caso tenía obesidad severa como posible confusor del cuadro, y sólo se describe tratamiento con acetazolamida pero no entran en detalles en cuanto al tratamiento reumatológico escogido.

Al comparar estos casos con el nuestro, pareciera que la presentación clínica, estudio diagnóstico y tratamiento fueron similares a los reportados por Lim y Wang, a excepción por algunas variaciones y datos que no fueron objetivados en estas publicaciones.

Cabe destacar que nuestra paciente se encontraba recibiendo tratamiento con levotiroxina asociado a una TSH suprimida, sugiriendo suplementación excesiva de hormonas tiroideas exógenas, lo cual se ha descrito también como causal de pseudotumor cerebri³⁻¹⁰. En nuestro caso se ajustaron las dosis de levotiroxina para corregir esta sobredosificación, pero considerando que los ajustes de dosis de estos fármacos se traducen en cambios en el perfil tiroideo tras 6 semanas desde el ajuste, y que la paciente tuvo resolución del cuadro previo a este tiempo, esto no parece haber estado jugando un rol relevante.

Como se mencionó, el compromiso de SNC en SSj es poco habitual. Por lo mismo, el tratamiento de estas manifestaciones no se encuentra adecuadamente estudiado, basándose sólo en reportes de casos, describiéndose cierto éxito con inmunoglobulinas intravenosas, corticoides, ciclofosfamida, rituximab, azatioprina y metotrexato, por lo que se sugiere orientar el tratamiento según la fisiopatología subyacente del cuadro².

El mecanismo fisiopatológico por el cual el SSj primario puede causar pseudotumor cerebri no está claro. Se ha postulado, en forma similar a otras enfermedades reumatológicas, la asociación con vasculitis, procesos vasculopáticos inmunomediados, precipitación de complejos inmunes, injuria directa por anticuerpos, e hiperproteino-rraquia con obstrucción del drenaje aracnoideo de LCR¹¹⁻¹². También se ha planteado la asociación con trombosis venosa y efectos adversos de medicamentos como causales de HTIC en estos pacientes¹³.

Se requiere mayor estudio en este campo para determinar la patogenia de este fenómeno e identificar así estrategias de prevención y/o tratamiento, considerando que un SHTIC puede tener consecuencias irreversibles como pérdida definitiva de visión.

Conclusiones

El SHTIC es una condición potencialmente grave, que requiere un estudio diagnóstico centrado en descartar las causas más frecuentes de efecto de masa, seguido de las causas secundarias de pseudotumor cerebri. Dentro de este diagnóstico diferencial, se debe considerar la patología autoinmune, incluyendo el SSj. Hace falta mayor estudio centrado en comprender la fisiopatología de este fenómeno, para así identificar posibles estrategias de prevención y/o tratamiento, para evitar así las consecuencias irreversibles en que puede derivar este cuadro.

Referencias

1. Brito-Zerón P, Baldini C, Bootsma H, Bowman SJ, Jonsen R, Mariette X, et al. Sjögren syndrome. *Nat Rev Dis Primers* 2016; 2: 16047.
2. Margaretten M. Neurologic Manifestations of Primary Sjögren Syndrome. *Rheum Dis Clin N Am* 2017; 43(4): 519-29.
3. Markey KA, Mollan SP, Jensen RH, Sinclair AJ. Understanding idiopathic intracranial hypertension: mechanisms, management, and future directions. *Lancet Neurol* 2016; 15: 78-91.
4. Degnan AJ, Levy LM. Pseudotumor Cerebri: Brief Review of Clinical Syndrome and Imaging Findings. *AJNR Am J Neuroradiol* 2011; 32(11): 1986-93.
5. Raja W, Liaqat J, Wali W, Waseem S, Yousaf MJ. Neurological manifestations of primary Sjögren's Syndrome (PSS). *Park Armed Forces J* 2018; 68(5): 1424-28.
6. Massara A, Bonazza S, Castellino G, Caniatti L, Trotta F, Borrelli M, et al. Central nervous system involvement in Sjögren's syndrome: unusual, but not unremarkable - clinical, serological characteristics and outcomes in a large cohort of Italian patients. *Rheumatology* 2010; 49: 1540-9.
7. Stanescu D, Bodaghi B, Huong DL, Milea D, Goulet-Salmon B, Piette JC, et al. Pseudotumor cerebri associated with Sjögren's syndrome. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2003; 241(4): 339-42.
8. Lim SC, Kim JS, Lee YH, Park KS, Shin SY. Intracranial hypertension as the first manifestation of primary Sjögren's syndrome. *Cephalalgia* 2011; 31(6): 757-9.
9. Wang YT, Hsiao PL, Kup HC. Pseudotumor Cerebri Syndrome as the initial presentation of Primary Sjögren's Syndrome: a case report. *E-Da Medical Journal* 2020; 7(1): 29-32.
10. Williams JB. Adverse effects of thyroid hormones. *Drugs Aging* 1997; 11(6): 460-9.
11. Sundholm A, Burkill S, Waldenlind E, Bahmanyar S, Nilsson Remahl AIM. Infectious and inflammatory disorders might increase the risk of developing idiopathic intracranial hypertension - a national case-control study. *Cephalalgia* 2020; 40(10): 1084-94.
12. Mollan SP, Ali F, Hassan-Smith G, Botfield H, Firedman DI, Sinclair AJ. Evolving evidence in adult idiopathic intracranial hypertension: pathophysiology and management. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2016; 0: 1-11.
13. Alexander EL, Lijewski JE, Jerdan MS, Alexander GE. Evidence of an immunopathogenic basis for central nervous system disease in primary Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum* 1986; 29: 1223-31.