

# Journal Pre-proof

Afectación renal en el Síndrome de Sjögren: más allá de la nefritis túbulo-intersticial

Óscar Porto Fuentes Javier González Cepeda Cristina Vega  
Cabrera José Manuel Martín de Bustamante Ángel Robles  
Marhuenda Jorge Álvarez Troncoso Elena Martínez Robles Ana  
Noblejas Mozo Juan José Ríos Blanco Eugenia García Fernández  
Clara Itziar Soto Abánades



PII: S0211-6995(25)00051-7

DOI: <https://doi.org/doi:10.1016/j.nefro.2025.501341>

Reference: NEFRO 501341

To appear in: *NEFROLOGÍA*

Received Date: 2 March 2025

Please cite this article as: Fuentes ÓP, Cepeda JG, Cabrera CV, Manuel Martín de Bustamante J, Marhuenda ÁR, Troncoso J, Robles EM, Mozo AN, Blanco JJR, Fernández EG, Abánades CIS, Afectación renal en el Síndrome de Sjögren: más allá de la nefritis túbulo-intersticial (2025), doi: <https://doi.org/10.1016/j.nefro.2025.501341>

This is a PDF file of an article that has undergone enhancements after acceptance, such as the addition of a cover page and metadata, and formatting for readability, but it is not yet the definitive version of record. This version will undergo additional copyediting, typesetting and review before it is published in its final form, but we are providing this version to give early visibility of the article. Please note that, during the production process, errors may be discovered which could affect the content, and all legal disclaimers that apply to the journal pertain.

© 2025 Sociedad Española de Nefrología. Publicado por Elsevier España, S.L.U.

**TÍTULO:** Afectación renal en el Síndrome de Sjögren: más allá de la nefritis túbulo-intersticial.

**TITLE:** Renal involvement in primary Sjögren's syndrome: beyond tubulointerstitial nephritis.

**AUTORES:**

Óscar Porto Fuentes<sup>1</sup>, Javier González Cepeda<sup>2</sup>, Cristina Vega Cabrera<sup>3</sup>, José Manuel Martín de Bustamante<sup>4</sup>, Ángel Robles Marhuenda<sup>2</sup>, Jorge Álvarez Troncoso<sup>2</sup>, Elena Martínez Robles<sup>2</sup>, Ana Noblejas Mozo<sup>2</sup>, Juan José Ríos Blanco<sup>2</sup>, Eugenia García Fernández<sup>5</sup>, Clara Itzía Soto Abánades<sup>2</sup>.

<sup>1</sup>Servicio de Medicina Interna. Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña, A Coruña, España.

<sup>2</sup>Unidad de Enfermedades Autoinmunes. Servicio de Medicina Interna. Complejo Universitario La Paz, Madrid, España.

<sup>3</sup>Servicio de Nefrología. Complejo Universitario La Paz, Madrid, España.

<sup>4</sup>Servicio de Hematología. Complejo Universitario La Paz, Madrid, España.

<sup>5</sup>Servicio de Anatomía Patológica. Complejo Universitario La Paz, Madrid, España.

**Autor de correspondencia:**

Óscar Porto Fuentes. Servicio de Medicina Interna.

ORCID: 0009-0005-7797-4297.

Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña. As Xubias, 84 – 15006. A Coruña. España.

E-mail: portofuentes@hotmail.com

**KEY WORDS:** Sjögren's syndrome; Renal involvement; Tubulointerstitial nephritis; Glomerulonephritis; Cryoglobulinemia.

**KEY WORDS:** Sjögren's syndrome; Renal involvement; Tubulointerstitial nephritis; Glomerulonephritis; Cryoglobulinemia.

*Sr. Director:*

El síndrome de Sjögren (SS) es un trastorno autoinmune caracterizado por la infiltración linfocitaria de las glándulas exocrinas. Aproximadamente la mitad presentarán síntomas sistémicos y en torno a un 5% desarrollarán un linfoma<sup>1,2</sup>.

La afectación renal es una complicación sistémica que se produce en un 5-14% de los casos, siendo la nefritis túbulo-intersticial crónica (NTIC) la nefropatía asociada al SS más prevalente. La afectación glomerular es infrecuente pero potencialmente grave y se relaciona con vasculitis crioglobulinémica en más de la mitad de los casos<sup>3,4</sup>.

Sin embargo, el diagnóstico diferencial de las manifestaciones renales en el SS es amplio, teniendo en cuenta la posible asociación con otras enfermedades inmunomediadas o trastornos linfoproliferativos<sup>3</sup>. Presentamos el caso de una paciente con SS y sospecha inicial de NTIC que requirió un abordaje multidisciplinar para llegar al diagnóstico.

Se trataba de una mujer de 62 años con antecedente de SS con afectación sistémica (neumonía intersticial linfoide, vasculitis leucocitoclástica y trombopenia inmune) que ingresó en el hospital por dolor abdominal, vómitos y diarrea de dos meses de evolución.

En la exploración física destacaba ascitis y edema en miembros inferiores con púrpura no palpable. En la analítica se objetivó deterioro agudo de la función renal, elevación de factor reumatoide (62.6 UI/mL), hipoalbuminemia e hipocomplementemia (C3 26.8 mg/dL, C4 1.7 mg/dL), presentando un cociente proteínas/creatinina en orina elevado (1,071 g/g).

La tomografía computarizada mostraba hepatomegalia, esplenomegalia y adenopatías toracoabdominales sin captaciones patológicas en la tomografía por emisión de positrones. Las endoscopias digestivas con biopsias de estómago, íleon y colon no mostraron alteraciones.

Al cuarto día de ingreso desarrolló anemia y trombopenia graves (4000 plaquetas/ $\mu$ L) sin evidencia de hemólisis ni de microangiopatía trombótica, recibiendo pulsos de metilprednisolona y romiplostim subcutáneo. A las dos semanas asoció empeoramiento de la función renal con aumento de proteinuria y sobrecarga de volumen refractaria a diuréticos, precisando terapia renal sustitutiva.

Dada la evolución clínica se sospechó una enfermedad glomerular, planteando el diagnóstico diferencial entre vasculitis crioglobulinémica y gammapatía monoclonal. De forma multidisciplinar con Hematología y Nefrología se inició plasmaféresis e inmunoglobulinas intravenosas. La respuesta fue subóptima, por lo que se administró una dosis de rituximab.

Se completó el estudio solicitando  $\beta$ 2-microglobulina (13.2 mg/L), actividad del ADAMTS13 (>10%), anticuerpos antifosfolípidos (negativos) y crioglobulinas en suero (repetidamente negativas). La electroforesis e inmunofijación sérica y urinaria detectaron un pico monoclonal IgG lambda en suero y de cadenas ligeras kappa en orina, con un cociente kappa/lambda patológico (-8.59). El frotis de sangre periférica fue normal y en la biopsia de médula ósea se identificaron un 8% de células plasmáticas (CD138/kappa).

Tras resolución de la trombopenia se realizó una biopsia renal que evidenció una glomerulonefritis membranoproliferativa con pseudotrombos focales y restricción de cadenas ligeras kappa (IgM/C3/kappa) (fig. 1). Ante estos hallazgos se estableció el diagnóstico de gammapatía monoclonal de significado renal (GMSR), sin poder descartar una vasculitis crioglobulinémica asociada.

La función renal y la proteinuria mejoraron progresivamente, por lo que recibió el alta, permaneciendo estable en el seguimiento ambulatorio.

La afectación renal en el SS se produce por dos mecanismos inmunopatológicos: la infiltración del epitelio tubular por linfocitos activados y la glomerulopatía mediada por inmunocomplejos. La primera suele producir NTIC y la segunda glomerulonefritis membranoproliferativa secundaria a vasculitis crioglobulinémica<sup>1,3</sup>.

Sin embargo, en el SS pueden aparecer manifestaciones renales secundarias a otros trastornos inmunomediados o como consecuencia de complicaciones hematológicas derivadas de la activación crónica de linfocitos B<sup>3,5</sup> (fig. 2).

Se estima que un 20% de los pacientes con SS tienen gammapatía monoclonal de significado incierto (GMSI), la cual se asocia con mayor prevalencia de hipergammaglobulinemia, crioglobulinemia y neoplasias hematológicas. La coexistencia de SS y GMSI presenta peor pronóstico, por lo que se recomienda la realización periódica de inmunolectroforesis sérica en aquellos con SS<sup>6</sup>.

En los últimos años se han descrito casos de GMSR asociada al SS, principalmente en forma de infiltrado monotípico de células plasmáticas en el intersticio renal<sup>7</sup>. En una serie de casos de glomerulonefritis crioglobulinémica mixta publicada recientemente, se vio que los cuatro pacientes incluidos tenían una GMSI, con paraproteína IgM-kappa. Curiosamente, tres de los cuatro estaban diagnosticados de SS<sup>8</sup>.

La presentación simultánea de SS, glomerulonefritis membranoproliferativa y GMSI es un escenario complejo. El caso de nuestra paciente es compatible analítica e histológicamente con una GMSR. Sin embargo, la afectación sistémica y multiorgánica se explica mejor por una vasculitis crioglobulinémica incompleta, al presentar manifestaciones clínicas y patológicas típicas en ausencia de crioglobulinas detectables en suero<sup>9,10</sup>. En ambas entidades se emplean corticoides y anti-CD20, lo que explicaría la mejoría de nuestra paciente tras el inicio de rituximab.

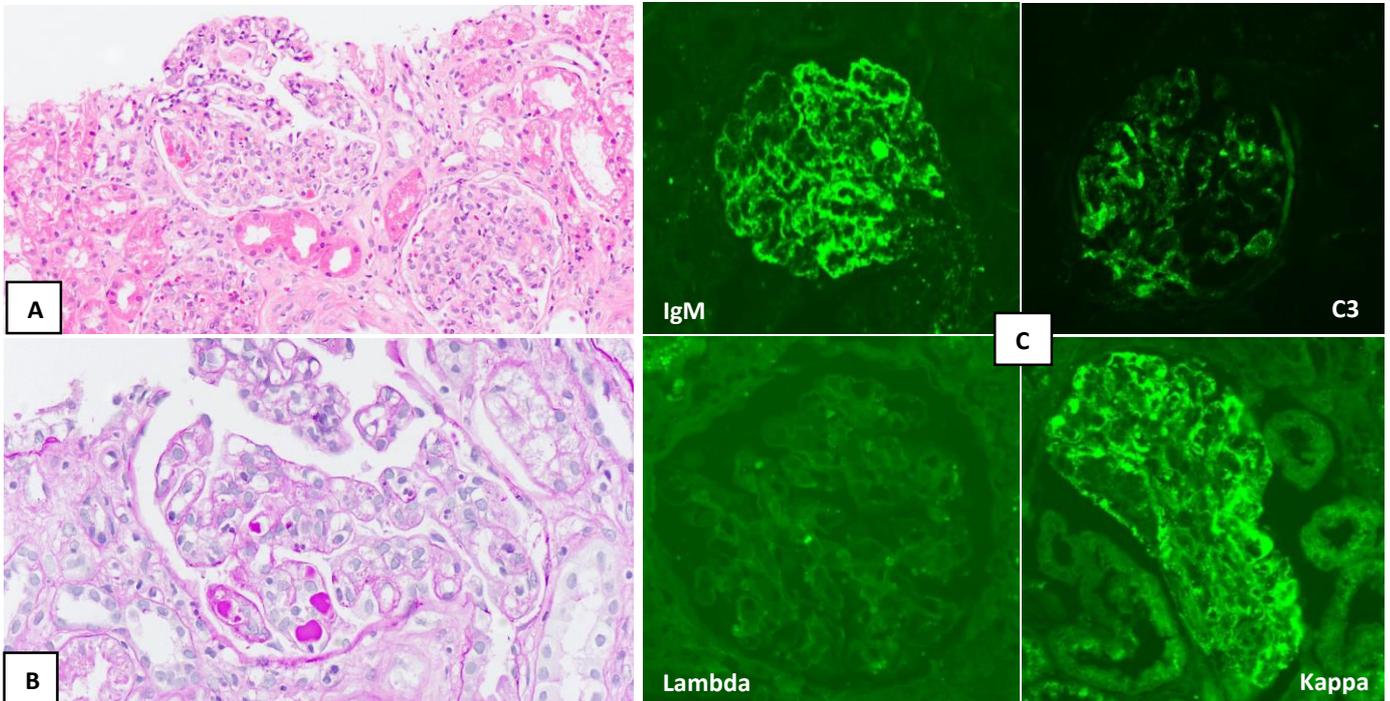
En conclusión, es posible que la GMSR esté infradiagnosticada y represente una manifestación más del espectro linfoproliferativo del SS. Ante un paciente con GMSI y SS con afectación renal se debe sospechar la posibilidad de una GMSR, ya que el inicio precoz del tratamiento podría mejorar el pronóstico.

**FINANCIACIÓN:** Este artículo no tiene fuentes de financiación.

**CONFLICTOS DE INTERESES:** Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

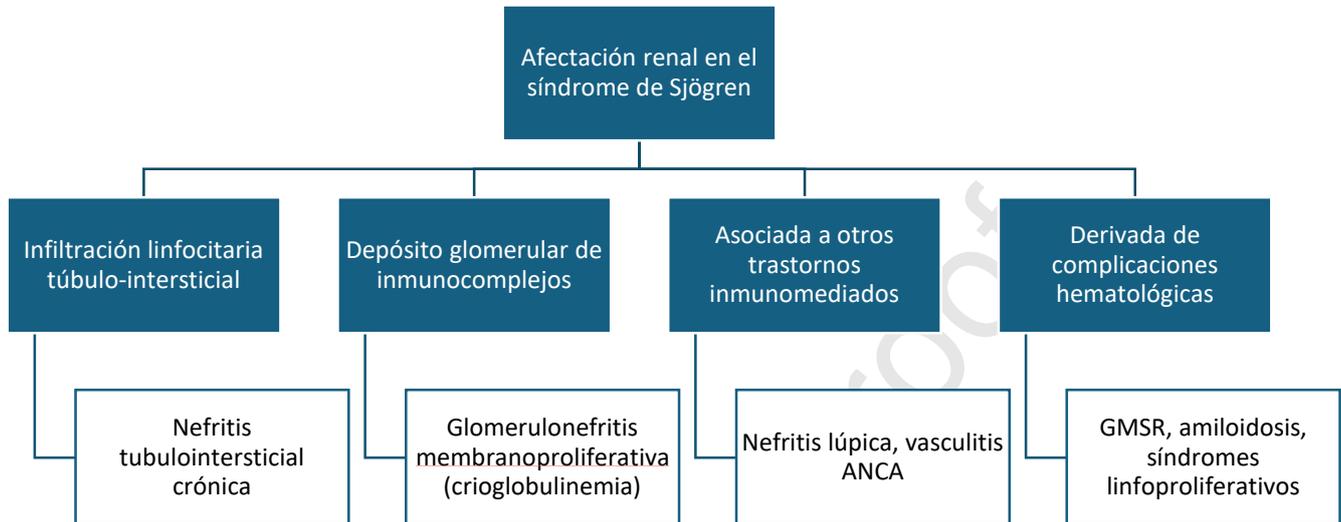
Journal Pre-proof

Figura 1:



**Figura 1. Biopsia renal. A) Se identifican dos glomerulos con aumento de celularidad mesangial (hematoxilina-eosina, 20X). B) Se reconocen pseudotrombos focales e imágenes de doble contorno (PAS, 20X). C) Inmunofluorescencia directa, en donde se objetiva positividad frente a IgM (arriba a la izquierda) y C3 (arriba a la derecha), con predominio kappa (abajo a la derecha) frente a lambda (abajo a la izquierda).**

Figura 2



**Figura 2: Afectación renal en el síndrome de Sjögren (SS).** Clásicamente se distinguen dos tipos de manifestaciones renales en el SS; la nefritis tubulointersticial y la glomerulopatía por depósito de inmunocomplejos. Sin embargo, la afectación renal del SS también incluye las nefritis secundarias a otras enfermedades inmunomediadas asociadas (como el lupus eritematoso sistémico) o las complicaciones renales derivadas de trastornos linfoproliferativos (como la GMSR o el linfoma renal). ANCA; anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos, GMSR; gammapatía monoclonal de significado renal, SS; síndrome de Sjögren.

**BIBLIOGRAFÍA:**

1. Brito-Zerón P, Baldini C, Bootsma H, Bowman SJ, Jonsson R, Mariette X, et al. Sjögren syndrome. *Nat Rev Dis Primers*. 2016;2:16047. doi: 10.1038/nrdp.2016.47.
2. Brito-Zerón P, Retamozo S, Ramos-Casals M. Sjögren syndrome. *Med Clin (Barc)*. 2023;160(4):163-171. doi: 10.1016/j.medcli.2022.10.007.
3. François H, Mariette X. Renal involvement in primary Sjögren syndrome. *Nat Rev Nephrol*. 2016 Feb;12(2):82-93. doi: 10.1038/nrneph.2015.174. Epub 2015 Nov 16. PMID: 26568188.
4. Ramponi G, Folci M, Badalamenti S, Angelini C, Brunetta E. Biomarkers and Diagnostic Testing for Renal Disease in Sjogren's Syndrome. *Front Immunol*. 2020;11:562101. doi: 10.3389/fimmu.2020.562101.
5. Aiyegbusi O, McGregor L, McGeoch L, Kipgen D, Geddes CC, Stevens KI. Renal Disease in Primary Sjögren's Syndrome. *Rheumatol Ther*. 2021;8(1):63-80. doi: 10.1007/s40744-020-00264-x.
6. Brito-Zerón P, Retamozo S, Gandía M, Akasbi M, Pérez-De-Lis M, Diaz-Lagares C, et al. Monoclonal gammopathy related to Sjögren syndrome: a key marker of disease prognosis and outcomes. *J Autoimmun*. 2012;39(1-2):43-8. doi: 10.1016/j.jaut.2012.01.010.
7. Sağlam A, Balaban S, Yıldırım T, Erdem Y, Uner A, Büyükaşık Y. Monoclonal gammopathy of renal significance presenting as monotypic plasma cell interstitial nephritis in two patients with Sjögren's syndrome. *Virchows Arch*. 2018;472(5):865-869. doi: 10.1007/s00428-017-2270-4.
8. Flavell AL, Fullinaw RO, Smith ER, Holt SG, Finlay MJ, Barbour TD. Noninfectious mixed cryoglobulinaemic glomerulonephritis and monoclonal gammopathy of undetermined significance: a coincidental association? *BMC Nephrol*. 2020;21(1):293. doi: 10.1186/s12882-020-01941-3.
9. Roccato D, Saadoun D, Ramos-Casals M, Tzioufas AG, Fervenza FC, Cacoub P, et al. Cryoglobulinaemia. *Nat Rev Dis Primers*. 2018;4(1):11. doi: 10.1038/s41572-018-0009-4.
10. Ramos-Casals M, Stone JH, Cid MC, Bosch X. The cryoglobulinaemias. *Lancet*. 2012;379(9813):348-60. doi: 10.1016/S0140-6736(11)60242-0.