



# Síndrome de Sjögren. Revisión con un caso ilustrativo

Gregorio Arellano Aguilar,<sup>1</sup> Jorge Magaña Reyes,<sup>2</sup>  
José Luis Gutiérrez Velazco,<sup>3</sup> Luis Gerardo Domínguez Carrillo<sup>4</sup>

## Resumen

**Antecedentes:** El síndrome de Sjögren es una entidad clinicopatológica crónica inflamatoria autoinmune caracterizada por disminución en la función de las glándulas lagrimales y salivales, la cual puede presentar manifestaciones sistémicas extraglandulares. **Caso clínico:** Femenina de 37 años con historia de ocho meses de xerosis, xeroftalmia, xerostomía, sequedad vaginal, fatiga e hipoestesia en ambas piernas. A la exploración, se encuentra agrandamiento de ambas glándulas parótidas. Los estudios mostraron prueba de Schirmer positiva, al igual que gammagrafía de glándulas salivales e imágenes de resonancia magnética nuclear características del síndrome de Sjögren. Los paracéntricos mostraron: IgG subclase 1, 19350.0 mg/L; anticuerpos: anti SSA/Ro 179.66; anti SSB/La 114.01 y anticuerpos antinucleares con patrón moteado 1:5120. Confirmado el diagnóstico, se le prescribió hidroxicloroquina y manejo específico de ojo y boca seca. **Conclusión:** Paciente con síndrome de Sjögren primario con manifestaciones leves de afección extraglandular, como neuropatía sensorial leve, sin repercusión sistémica importante.

**Palabras clave:** Síndrome de Sjögren, síndrome sicca.

## Summary

**Background:** Sjögren syndrome is a chronic, autoimmune, inflammatory diseases characterized by diminished lacrimal and salivary gland function, although the clinical manifestations of SS include both exocrine gland involvement and extraglandular disease features. **Clinical case:** A 37-year-old female with xerosis, xerophthalmia, xerostomia, vulvo-vaginal dryness, fatigue and mild sensory neuropathy since 8 months ago. Physical examination: bilateral parotid gland enlargement. She was hospitalized and presented positive Schirmer test, positive salivary scintigraphy, and magnetic resonance with features typical of Sjögren disease; laboratory showed IgG type 1, 19350.0 mg/L; antibodies: anti SSA/Ro, 179.66; AC SSB/La, 114.01, and antinuclear antibodies with speckled pattern reaction 1:5120. After diagnosis, hydroxychloroquine and treatments for dry eye and dry mouth were prescribed. **Conclusion:** A patient with primary Sjögren's syndrome and mild extraglandular organ involvement, like sensory neuropathy, without important systemic repercussion.

**Key words:** Sjögren syndrome, sicca syndrome.

## INTRODUCCIÓN

El síndrome de Sjögren (SS) es una entidad clinicopatológica de tipo inflamatorio crónico sistémico autoinmune caracterizada por infiltración linfocítica de los órganos, manifestada principalmente por disminución de las funciones de las glándulas lagrimales (xeroftalmia) y salivales (xerostomía); como enfermedad sistémica, incluye manifestaciones extraglandulares.<sup>1</sup> El SS se presenta como primario, no asociado a otras enfermedades, y de manera secundaria, como una forma que complica o se sobrepone a otras condiciones reumáticas, principalmente artritis reumatoide y lupus eritematoso sistémico; en ambas formas existe disminución de la función exocrina, lo que lleva al paciente a manifestaciones de queratoconjuntivitis sicca y xerostomía. Además, como enfermedad sistémica, puede afectar a la mayoría de los órganos y sistemas.

<sup>1</sup> Médico Internista, División de Medicina del Hospital Ángeles León.

<sup>2</sup> Radiólogo, Departamento de Imagenología del Hospital Ángeles León.

<sup>3</sup> Médico interno de pregrado.

<sup>4</sup> Especialista en Medicina de Rehabilitación, Facultad de Medicina de León, Universidad de Guanajuato. México.

Correspondencia:

Dr. Gregorio Arellano Aguilar.

Correo electrónico: gregareag@gmail.com

Aceptado: 04-03-2016.

Este artículo puede ser consultado en versión completa en <http://www.medicgraphic.com/actamedica>

El SS presenta una amplia variedad<sup>2</sup> en cuanto a su severidad, pudiendo manifestarse de manera leve a moderada con síntomas de ojos y boca seca, bajo título de anticuerpos antinucleares y síntomas de fatiga, mialgia y disfunción cognitiva leve. En otros casos, puede ser agrandamiento importante de las glándulas salivales, adenopatía, anticuerpos Ro/SSA y antígenos La/SSB, crioglobulinemia, hipocomplementemia y propensión a desarrollar linfoma no Hodgkin, así como otras manifestaciones extraglandulares. Por último, existe un pequeño grupo de individuos que presentan manifestaciones extraglandulares y anticuerpos anti-Ro/SSA y antinucleares,<sup>3</sup> sin manifestaciones significativas de ojos o boca seca; estos hallazgos se presentan durante la evaluación de neuropatías, nefropatías, neumonitis intersticial, anomalías hematológicas y cambios linfoproliferativos que sugieren SS o lupus eritematoso sistémico.

Al presentarse un caso en el que se llegó al diagnóstico de SS primario, realizamos la presente comunicación, efectuando una revisión de los aspectos generales de esta entidad.

### CASO CLÍNICO

Paciente femenina de 37 años de edad, originaria de León, Guanajuato, que reside actualmente en los Estados Unidos. Tiene antecedentes heredofamiliares de hipertensión en ambos progenitores, hermana con artritis reumatoide; cirugía de implante mamario hace siete años. Inició su padecimiento hace 10 años al notar sequedad vaginal y disparesuria que mejoraba con uso de lubricante; desde hace cuatro años, se agregó disfagia moderada a sólidos que requería frecuentes tragos de líquido. Relata ageusia y lesiones frecuentes tipo aftas en la lengua; sequedad de piel corporal y cabelluda. Recibió diferentes tratamientos para candidiasis y herpes bucal, sin mejoría; además de haber presentado caries dental frecuente, con visitas al menos cada cuatro meses al odontólogo. Desde hace ocho meses, manifiesta ojos rojos y sensación de cuerpo extraño bilateral, así como dolor muscular difuso leve en las cuatro extremidades, con sensación de fatiga, principalmente matutina, y trastornos del sueño, caracterizados por dificultad para conciliarlo y despertando muy frecuentemente. Acudió a consulta por presentar desde hace cuatro meses aumento de volumen en la región parótidea bilateral, discretamente doloroso. A la exploración, se observaron signos vitales normales, marcha y postura sin alteraciones, pares craneales normales, ojos con hiperemia conjuntival y parpadeo muy frecuente, mucosas orales secas; en cuello, las glándulas parótidas palpables aumentadas de volumen, discretamente dolorosas; piel seca, incluyendo la región axilar; tórax y abdomen sin alteraciones, arcos de movilidad articular de las cuatro extremidades completos y no

dolorosos; examen clínico muscular normal, sensibilidad alterada por hipoestesia en "calcetín" en ambas extremidades inferiores, sin alteraciones en la propiocepción; reflejos osteotendinosos normales, excepto por disminución de reflejos aquileos. Con el diagnóstico de síndrome de Sjögren, fue hospitalizada para realizársele estudios; se le solicitaron paraclínicos, valoración oftalmológica, gammagrafía, resonancia magnética de cuello, electromiografía y velocidades de conducción motora y sensitiva.

La valoración oftalmológica mostró visión 20/20 para ambos ojos; la prueba de Schirmer fue positiva, con resultado de < 5 mm para ambos ojos, con tiempo de ruptura de dos segundos, traduciendo ojo seco severo bilateral, por lo que se recomendó lubricación constante.

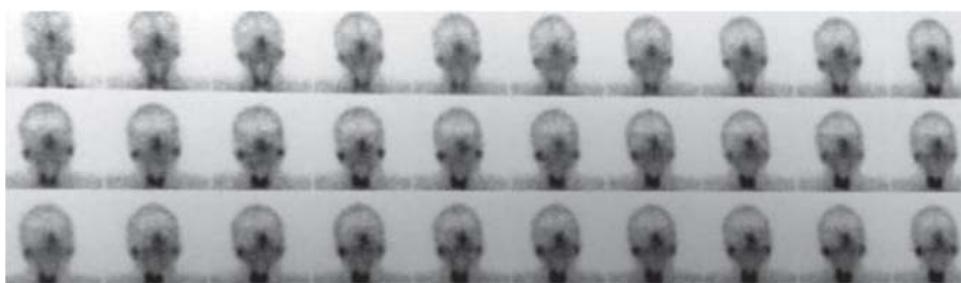
Los paraclínicos mostraron proteínas totales de 9.3 g/dL; albúmina, 4.5 g/dL; globulina, 4.9 g/dL y relación AG, 0.9; las bilirrubinas, fosfatasa alcalina, transaminasas SGPT y SGTO, gamma-glutamyl transpeptidasa, glucosa, nitrógeno ureico y creatinina, con resultados normales, al igual que la citometría hemática. Llamó la atención neutrofilia de 61%, monocitosis de 9% y plaquetas de 170,000. Los resultados de IgG subclases 1, 2, 3 y 4 mostraron para la IgG subclase 1 valores de 19350.0 mg/L, siendo la única elevada (normal: 3150.0-8550 mg/dL). Los anticuerpos mostraron anticuerpos SSA/Ro, 179.66; AC SSB/La, 114.01; anticuerpos anti-DNA nativo negativos; anticuerpos antinucleares positivos con patrón de reacción moteado de 1:5120.

La gammagrafía efectuada con TCO4 mostró glándula tiroides de forma, tamaño y situación normales (Figura 1). Captación gradual del material radioactivo por glándulas salivales, la cual continuó hasta el minuto 15, en que se proporcionó estímulo ácido; respondió de manera inmediata a dicho estímulo. La curva de tiempo-actividad mostró asimetría, con mayor concentración en la glándula parótida derecha; el proceso de excreción se observó disminuido para ambas parótidas, especialmente para la derecha.

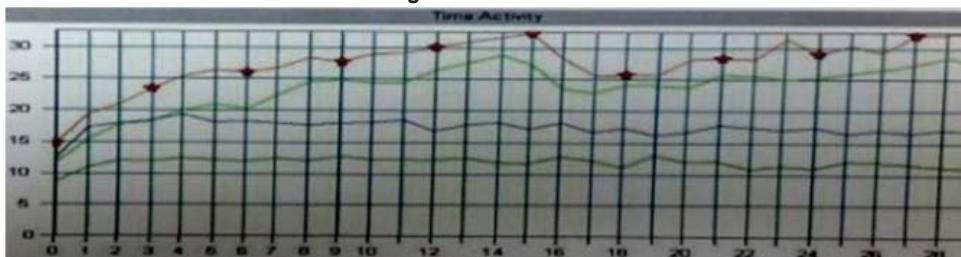
Las imágenes de RMN mostraron ambas glándulas parótidas con aumento de volumen, irregularidad del contorno glandular, así como numerosas masas circulares, pequeñas, con aumento de señal de distribución difusa y bilateral, características del SS (Figuras 2 y 3).

Los resultados de la electromiografía de extremidades inferiores fueron normales, al igual que las velocidades de conducción motora para todos los músculos estudiados; las velocidades de conducción sensitiva mostraron disminución en territorios de los nervios tibial anterior y posterior por debajo del hueco poplíteo (39 m/s) en forma bilateral.

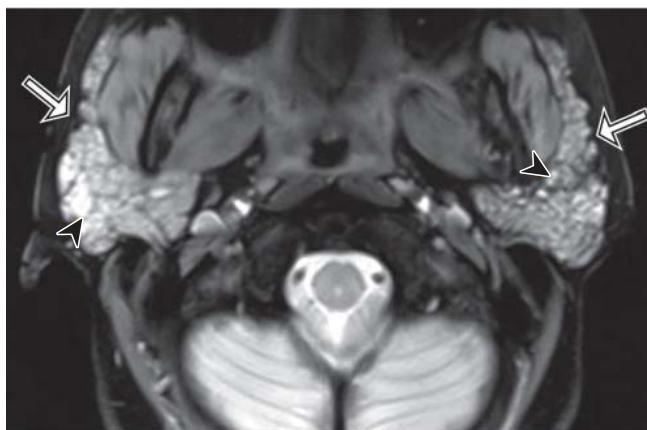
Con lo anterior, se confirmó el diagnóstico de SS primario, con discreta repercusión sistémica (neuropatía sensorial distal de miembros inferiores); se prescribió el uso de lágrimas artificiales durante el día y ungüentos



Imágenes cada minuto

**Figura 1.**

Gammagrafía de glándulas parótidas que muestra captación gradual del material radioactivo por las glándulas salivales, la cual continúa hasta el minuto 15, en que se proporciona estímulo ácido; la respuesta a dicho estímulo es inmediata; la curva de tiempo-actividad muestra asimetría y hay mayor concentración en la glándula parótida derecha. El proceso de excreción está disminuido para ambas parótidas, especialmente para la derecha.



**Figura 2.** Proyección axial de resonancia magnética ponderada en T2\* con saturación grasa a nivel de ambas glándulas parótidas, que muestran aumento de volumen, irregularidad del contorno glandular (→), así como numerosas masas circulares, pequeñas, con aumento de señal (►) de distribución difusa y bilateral.

oculares de uso nocturno, además del uso de saliva artificial, hidroxicloroquina. Se aconsejaron visitas frecuentes al oftalmólogo y odontólogo, y control por reumatología.

## DISCUSIÓN

### Epidemiología

La incidencia<sup>4</sup> del SS varía ampliamente; un metaanálisis la estima en 7/100,000 habitantes; la más alta incidencia en otros metaanálisis europeos y asiáticos se estima en



**Figura 3.** Proyección coronal de resonancia magnética ponderada en T2; revela irregularidad del contorno de la parótida derecha (→), aumento de volumen glandular y algunos focos hiperintensos intraglandulares (►) de distribución difusa. Estos últimos representan dilataciones quísticas de los ductos intraglandulares en el síndrome de Sjögren.

43/100,000. Su prevalencia varía de 0.01 a 0.09% con distribución mundial, siendo sus características semejantes en los reportes de casos de cualquier parte del mundo. Se le considera la segunda enfermedad reumática en los Estados Unidos, afectando de 0.1 a 4% de la población; estos márgenes tan amplios indican la falta de uniformidad de los criterios diagnósticos. Sin embargo, se considera que afecta actualmente de uno a dos millones de personas. Su distribución por género es a favor del femenino, con relación 9:1; se presenta a cualquier edad, con predominio de personas entre la cuarta y quinta décadas de la vida.

### Etiopatogenia

La etiología del SS no está del todo dilucidada. La presencia de células epiteliales de glándulas salivales que expresan moléculas de clase II del complejo mayor de histocompatibilidad y la identificación de ciertos marcadores implican que existen antígenos del medio ambiente que disparan una respuesta inflamatoria que se perpetúa en individuos susceptibles. Además, la presencia de activación continua de las vías del interferón involucra, a su vez, la activación del sistema inmune innato, junto con hallazgos que sugieren la interacción entre éste y el sistema inmune adquirido.

Con relación a la fisiopatogenia del SS, las manifestaciones extraglandulares tienen diversos mecanismos patogénicos;<sup>5</sup> algunos representan la inflamación epitelial de estructuras ductales en órganos como hígado y riñón (colangitis biliar primaria y nefritis intersticial, respectivamente). Otras manifestaciones extraglandulares, como glomerulonefritis y vasculitis, se originan por depósitos de complejos inmunes. Algunas otras presentaciones se relacionan con linfoproliferación, como la neumonitis linfocítica intersticial y el linfoma; en otras manifestaciones, como la fatiga muscular, aún no está del todo dilucidado su mecanismo de producción. La patogenia del SS incluye múltiples factores genéticos y no genéticos: se encuentran involucradas la inmunidad<sup>6</sup> innata y la adaptativa, así como procesos neuroendocrinos y neuropáticos. Las biopsias glandulares y de sitios extraglandulares muestran evidencia de infiltración linfocítica con numerosos elementos de respuestas innatas y adaptativas de tipo inmunológico, moléculas de adhesión, metaloproteínas y transmisores neurales que afectan a los órganos blanco, que a fin de cuentas, representan una interfase de autoinmunidad relacionada con el linfoma y alteraciones neuroendocrinas.

### CRITERIOS DIAGNÓSTICOS

Existe una serie de criterios<sup>7</sup> para el diagnóstico del SS:

1. Síntomas oculares: ojos secos por más de tres meses, sensación de cuerpo extraño y uso de lágrimas artificiales más de tres veces al día.
2. Síntomas orales: sensación de boca seca, uso frecuente de líquidos para facilitar la deglución.
3. Signos oculares: prueba de Schirmer realizada sin anestésicos (< 5 mm en 5 minutos), de córnea y/o conjuntiva.
4. Signos orales: gammagrafía salivatoria anormal, hallazgos anormales en sialografía de parótidas, sialometría anormal (flujo salival < 1.5 mL en 15 minutos).
5. Hallazgos positivos en biopsia de la glándula salival menor.
6. Resultados positivos de anticuerpos anti-SSA o anti-SSB.

Se requieren al menos cuatro de los seis criterios para diagnosticar SS primario, además de incluir uno de los criterios numerados como cinco o seis. También se puede efectuar diagnóstico de SS en aquellos pacientes que no presentan síntomas de sicca si existen tres de cuatro criterios objetivos. En el caso de la paciente motivo de esta comunicación, se encontraron cinco criterios (no se efectuó biopsia de la glándula salival menor). El SS secundario es diagnosticado cuando en presencia de enfermedad de tejido conectivo existen concomitantemente síntomas orales u oculares añadidos a los criterios numerados como tres, cuatro o cinco. La aplicación de dichos criterios tiene sensibilidad de 97.2% y especificidad de 48.6% para SS primario, y<sup>8</sup> especificidad de 97.2% y sensibilidad de 64.7% para SS secundario. También existen criterios de exclusión que deben tomarse en cuenta cuando el enfermo presenta xeroftalmia y xerostomía, como haber sufrido aplicación de radiación a cabeza y cuello, infección por hepatitis C, síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida), linfoma previo, sarcoidosis, enfermedad de injerto contra huésped y uso de fármacos anticolinérgicos.

**Manifestaciones extraglandulares.** Como enfermedad sistémica,<sup>9</sup> además de las glándulas exocrinas, otros órganos pueden ser afectados en los individuos con SS (Cuadro 1); estos incluyen piel y articulaciones, pulmones, corazón, tracto gastrointestinal (comprendiendo páncreas e hígado), riñones, vejiga, el sistema ginecológico y el sistema nervioso central y periférico. Además, existen manifestaciones hematológicas que incrementan el riesgo de alteraciones linfoproliferativas y enfermedad vascular, incluyendo vasculitis cutánea y fenómeno de Raynaud; algunas de estas presentaciones resultan del SS por sí mismo, mientras que otras son asociadas con enfermedades reumáticas u otras enfermedades autoinmunes, como la enfermedad celíaca y la tiroidea autoinmune. La presencia de SS en la mujer embarazada también tiene implicaciones potenciales para el feto durante la gestación y para el recién nacido después del parto.

**Cuadro 1.** Manifestaciones extraglandulares en el síndrome de Sjögren.

Sistema o aparato afectado	%	Núm. de referencia
Piel y faneras		
Xerosis	23-67	12
Fenómeno de Raynaud	13-30	14
Vasculitis cutánea	10	15
Púrpura palpable	10	16
Eritema anular	9	18
Musculoesquelético		
Artralgias	50	20
Miopatía	2.5-47	22
Elevación de enzimas musculares	2	23
Fatiga y fibromialgia	5-20	24
Glándula tiroides		
Anticuerpos antitiroideos	10-70	25
Sistema respiratorio	10-20	26
Sistema cardiovascular		
Riesgo incrementado de enfermedad	?	28-30
Tubo digestivo		
Aclorhidria e hiperpepsinogenemia	27	31
Aparato urinario		
Nefritis intersticial	?	36
Cistitis	?	36
Aparato genital		
Vulvovaginitis	40	37
Sistema nervioso central y periférico	10%	38
Como síntoma precedente	81	39
Neuropatía sensorial	5	40
Polineuropatía axonal	5	40
Neuropatía atáxica	?	41
Mononeuritis múltiple	3	43
Neuropatía autonómica	?	32
Depresión	33-49	47
Riesgo relativo de linfoma	4.8-9.6	48
Lupus neonatal	2-4	50
Anticuerpos		
Factor reumatoide	40-70	21
Anticuerpos antinucleares	64	52
Anticuerpos anticentrómero	5-10	52
Anticuerpos anticitrulina	5-22	54
Anticuerpos antimitocondriales	1.7-27	55

La relativa sobreposición del SS<sup>10</sup> con otras enfermedades autoinmunes puede confundir la interpretación de las manifestaciones extraglandulares; en muchas situaciones no está claro si los síntomas son relacionados propiamente con el SS extraglandular o se tratan de una condición separada, siendo de gran ayuda la presencia de anticuerpos específicos que auxilan en la distinción en pacientes con artritis reumatoide, lupus sistémico, miositis y esclerodermia.

Con respecto a las manifestaciones clínicas extraglandulares por órganos o sistemas podemos encontrar:

- 1) En piel, los principales hallazgos —que muchas veces son subestimados—<sup>11</sup> incluyen xerosis (presente en nuestro caso), púrpura asociada a anomalías vasculares y hematológicas como hiper- e hipogamaglobulinemia y crioglobulinemia, fenómeno de Raynaud, vasculitis cutánea, eritema anular, así como dermatitis palpebral

y queilitis angular. De los anteriores, la xerosis<sup>12</sup> es el principal hallazgo: se estima presente en 23 a 67%; se caracteriza por piel seca, afecta las extremidades inferiores y las axilas, disminuye la función protectora de las placas externas de la piel, daña el estrato corneo y reduce las secreciones de las glándulas sudoríparas y sebáceas.<sup>13</sup> El fenómeno de Raynaud<sup>14</sup> se reporta en 13 a 30% de los individuos con SS, siendo más prevalente y severo en personas con anticuerpos anticentrómeros. La vasculitis cutánea<sup>15</sup> ocurre en 10% de los casos con SS primario; involucra pequeños vasos. La púrpura palpable<sup>16</sup> es el signo más común; sin embargo, pueden presentarse lesiones como urticaria, máculas, pápulas y ulceraciones pequeñas. Su distribución es en extremidades inferiores y, ocasionalmente, en brazos, tronco y cara. Una minoría de sujetos tienen enfermedad de vasos de mediano calibre y pueden desarrollar grandes úlceras<sup>17</sup> que minimizan a la poliarteritis nodosa o vasculitis reumática; estos enfermos usualmente tienen crioglobulinemia, y es difícil de distinguir de la púrpura benigna hiperglobulinémica de Waldenström; el desarrollo de vasculitis cutánea en las personas con SS tiene importante implicación pronóstica, pues pueden desarrollar linfoma. El eritema anular<sup>18</sup> se ha descrito en pocos pacientes con SS, siendo raro en individuos occidentales. Su prevalencia es menor al 9%. Puede simular lesiones de lupus; es más frecuente en mujeres y pacientes con anticuerpos Ro/SSA y/o La SSA. Otras manifestaciones dérmicas asociadas<sup>19</sup> a SS son eritema nodoso, livedo reticularis, liquen plano, vitílico, amiloidosis cutánea, granuloma anular, queilitis angular y dermatitis palpebral.

- 2) A nivel musculoesquelético, el SS incluye artralgias y miopatía (esta última, casi siempre asintomática); las artralgias<sup>20</sup> (con o sin evidencia de artritis) se presentan en 50% de los individuos con SS primario. La artropatía es habitualmente asimétrica, intermitente, no erosiva en las radiografías y no deformante; afecta principalmente manos, muñecas y rodillas.<sup>21</sup> El factor reumatoide se encuentra en aproximadamente 40% de los enfermos con SS; es más común en personas sin síntomas articulares. Cuando se presentan anticuerpos anticitrulina, se encuentra inflamación más severa, casi siempre erosiva y con alto riesgo de progresión. Con relación a los músculos, en el SS existe miopatía inflamatoria<sup>22</sup> leve, presente en 2.5 a 47% de los casos. La miositis con cuerpos de inclusión<sup>23</sup> se ha ligado al SS y elevación de enzimas musculares; su presencia junto con síntomas de sicca puede sugerir SS sobrepuerto a enfermedad del tejido conectivo. La fatiga y la fibromialgia son comunes en el SS, pero su patogenia está pobemente entendida. Los pacientes sufren desórdenes del sueño (presentes en el

caso presentado), lo cual estimula a la xerostomía, que ocasiona polidipsia con poliuria resultante; en algunos individuos, la fatiga es debida a inflamación crónica, probablemente mediada por citocinas.<sup>24</sup>

- 3) En cuanto a la glándula tiroides,<sup>25</sup> existen evidencias de enfermedad tiroidea que incluyen formas estructurales, hormonales o de anomalías de anticuerpos antiroides en 10 a 70% de los casos con SS primario, siendo los casos de tiroiditis autoinmune más comunes; no obstante, existen datos de no significancia importante de asociación.
- 4) En el sistema respiratorio, las vías aéreas y el intersticio son importantes órganos blanco en SS; aproximadamente 10 a 20% de los sujetos con SS tienen clínicamente enfermedad pulmonar significativa definida por síntomas y funciones pulmonares anormales o radiografía de tórax.<sup>26</sup> Puede afectarse el tracto respiratorio superior y las pequeñas vías aéreas; las manifestaciones laríngeas se presentan porque la saliva actúa como *buffer* del reflujo gástrico y su deficiencia puede ocasionar tos y ronquera; la infiltración linfocítica de las glándulas submucosas de la nasofaringe, laringe, tráquea y bronquios lleva a desecación de la mucosa del árbol respiratorio y alteración de la viscosidad en el moco. A nivel de vías aéreas inferiores, la bronquiolitis es la lesión principal, incluyendo formas obliterativas crónicas y foliculares;<sup>27</sup> esta última ha sido ligada a enfermedades de tejido conectivo. La enfermedad pulmonar intersticial en SS tiene varias formas de presentación; entre ellas, neumonitis intersticial específica, neumonitis intersticial linfocítica y neumonía criptogénica.
- 5) Sistema cardiovascular. El paciente con SS tiene riesgo incrementado de sufrir enfermedad cardiovascular como pericarditis y miocarditis, al igual que alteraciones del ritmo cardiaco. El SS, por sí mismo, se considera un riesgo independiente de engrosamiento arterial,<sup>28</sup> eventos cerebrovasculares, infarto del miocardio<sup>29</sup> e hipertensión arterial. La pericarditis aguda y la miocarditis son complicaciones raras de SS, siendo muchas de las veces silenciosas y asintomáticas.<sup>30</sup>
- 6) Tubo digestivo. En cuanto al tracto gastrointestinal<sup>31</sup> en el SS, las manifestaciones se originan en el tubo digestivo, hígado y páncreas, e implican disfagia, náusea, dispepsia, gastritis, enfermedad celíaca y anomalías para el primero. La disfagia está relacionada con la escasa cantidad de saliva y existen otros factores agregados, como disfunción faríngea y dismotilidad esofágica, a las que se agrega el vaciamiento gástrico retrasado como resultado de disfunción autonómica<sup>32</sup> crónica. La gastritis atrófica es frecuentemente vista en la endoscopia, con infiltrados mononucleares de lámina propia y células T CD4 positivas; la aclorhidria y la

- hiperpepsinogenemia también están presentes; 27% de los casos presentan anticuerpos anticélulas parietales. La anemia perniciosa es muy rara. A nivel hepático, las pruebas suelen ofrecer datos predominantes de colestasis.<sup>33</sup> Dado que el SS es una enfermedad de glándulas exocrinas, el páncreas puede verse involucrado, pero clínicamente es evidente en raras ocasiones. Puede ser afectado con cambios morfológicos del sistema ductal, con reducción leve de las funciones pancreáticas;<sup>34</sup> sin embargo, se ha reportado pancreatitis esclerosante<sup>35</sup> con estrechamiento difuso de los conductos pancreáticos relacionados con IgG4.
- 7) Las manifestaciones urogenitales incluyen nefritis intersticial, disfunción vesical y síntomas ginecológicos. En los riñones, la nefritis intersticial y la disfunción tubular llevan a acidosis tubular renal y/o disminución de la capacidad de concentración urinaria y enfermedad glomerular. Con relación a la vejiga, la mujer con SS puede manifestar disuria, polaquiuria, nicturia y urgencia; si no existe infección urinaria, los síntomas pueden ser secundarios a cistitis intersticial.<sup>36</sup> Las manifestaciones ginecológicas en el SS fueron descritas desde 1994<sup>37</sup> e implican sequedad vulvovaginal, prurito y dispareunia hasta en 40% de los casos (primeros síntomas reportados por la paciente de este caso con 10 años de evolución); no existen reportes sobre disfunción de las glándulas de Bartholin ni de las glándulas vestibulares del introito vaginal.
- 8) Sistema nervioso central y periférico. Las manifestaciones neurológicas y la neuropatía periférica presentan un amplio espectro.<sup>38</sup> Se observan en 10% de los individuos con SS. Habitualmente, los síntomas neuropáticos preceden al diagnóstico de SS hasta en 81% de algunas series reportadas,<sup>39</sup> y pueden presentarse en diferentes formas, como:
- a) La neuropatía sensorial<sup>40</sup> periférica, que tiene como síntomas disestesias en la parte distal de las extremidades inferiores; en la mayoría de los casos es crónica, con una distribución simétrica, de tipo urente debido comúnmente a axonopatía; algunos pacientes presentan asimetría en la neuropatía o de tipo parchada, lo que representa daño a los ganglios de la raíz dorsal. (En el caso de la paciente de este caso, se confirmó disminución de velocidades de conducción sensitiva, manifestadas por hipostesia "en calcetín").
  - b) La neuropatía atáxica sensorial,<sup>41</sup> en donde se afecta primordialmente la propriocepción, que lleva a ataxia, pseudoatetosis y arreflexia.
  - c) La neuropatía sensorial trigeminal pura, que se caracteriza por parestesia restringida a la región trigeminal y se presenta por lesión o daño en el ganglio de Gasser; la división oftálmica está habitualmente respetada, por lo que se preserva el reflejo corneal.
- d) La polineuropatía axonal motora-sensorial,<sup>42</sup> que se presenta con frecuencia de 5%, con pérdida de reflejos tendinosos profundos, alteración del tacto; la paresia muscular es leve y afecta a los extensores de los dedos de los pies.
- e) La mononeuritis múltiple,<sup>43</sup> la cual se presenta en 3% de los individuos; se manifiesta como disestesia de forma aguda en la porción distal de las extremidades, que se extiende a distribución múltiple. El patrón repentino de mononeuritis múltiple es sugestivo de neuropatía de origen vasculítico, la cual debe confirmarse con biopsia.<sup>44</sup>
- f) La neuropatía de nervios craneales, que se ha reportado en los pares craneales II, III, IV, VI, VII y VIII; no obstante, muchos casos son subclínicos.
- g) La neuropatía autonómica,<sup>32</sup> que es difícil de estimar; una disfunción autonómica leve es común en el SS y se manifiesta por taquicardia, retardo en el vaciamiento gástrico, disfunción vesical, anomalidad en la prueba de sudoración y pupila de Adie; clínicamente, puede manifestarse por hipotensión ortostática, hipohidrosis o anhidrosis del tronco y extremidades, dolor abdominal, constipación y diarrea. Por último, la disfunción autonómica puede contribuir a los síntomas principales de disminución de la secreción lagrimal y de saliva. La afección del sistema nervioso central<sup>45</sup> es controversial y varía ampliamente, hasta 20-25% de los enfermos con SS primario pueden llegar a manifestar lesiones centrales focales, llegando hasta la demencia, y semejar esclerosis múltiple,<sup>46</sup> mientras que en otros estudios, las manifestaciones neurológicas son reportadas con escasa prevalencia. Las formas más comunes de afección del SNC son lesiones focales manifestadas por lesión motora o déficit sensorial, crisis y síndromes cerebelosos. Los desórdenes psiquiátricos son una alteración común en el SS, la depresión tiene prevalencia de 33 a 49% en estudios de pequeñas series con SS primario;<sup>47</sup> se ha postulado que se origina como efecto de citocinas proinflamatorias en las vías neurales.
- 9) Linfoma. Los sujetos con SS primario y secundario tienen riesgo relativo aumentado de 4.8 y 9.6, respectivamente, de presentar linfoma no Hodgkin<sup>48</sup> al compararse con la población general. Algunos hallazgos de laboratorio se relacionan con este riesgo incrementado: agrandamiento persistente de las glándulas salivales asociado a vasculitis, linfadenopatía, esplenomegalia,

crioglobulinemia y glomerulonefritis; otros factores agregados son linfopenia e hipocomplementemia C4.<sup>49</sup> Como dato de interés, el embarazo es similar en pacientes con SS que en la población general, pero la mujer con anticuerpos anti-Ro/SSA presenta riesgo para que el producto tenga lupus neonatal con posibilidades de 2 a 4%; los hallazgos de lupus neonatal incluyen manifestaciones cutáneas, hepatitis transitoria, trombocitopenia y anemia en el producto.<sup>50</sup>

**Exámenes de laboratorio.** Los hallazgos de laboratorio en individuos con SS dependen en gran parte del grado de inflamación sistémica y de los órganos involucrados; pueden incluir reactantes de fase aguda como velocidad de sedimentación globular ( $> 50$  mm/h) observada en 30% de los enfermos, que correlacionan con altos niveles de gammaglobulinas séricas. La proteína C reactiva puede ser normal o discretamente elevada; en aquellos casos con elevaciones importantes, los sujetos con SS tienen mayor riesgo cardiovascular. En la citometría hemática se encuentra anemia leve, citopenias e hipergammaglobulinemia. Las pruebas de funcionamiento hepático anormales pueden ser vistas en 26% o más de las personas con SS; la presencia de bicarbonato sérico bajo y elevación de creatinina sérica reflejan enfermedad renal. Los anticuerpos séricos están presentes en la mayoría de los pacientes con SS; ciertos anticuerpos están fuertemente asociados a hallazgos clínicos específicos y contribuyen al fenotipo de cada individuo.<sup>51</sup>

- a) Los anticuerpos antinucleares (ANA) con títulos  $\geq 1:320$  están presentes en 64% de los casos de SS primario; el patrón más común de inmunofluorescencia es moteado en 15 a 40% de los casos para SS primario. Esos sujetos son generalmente viejos con severa enfermedad glandular y extraglandular.<sup>52</sup>
- b) Los anticuerpos anti-Ro/SSA<sup>53</sup> y anti-La/SSB se encuentran en la mayoría de los pacientes con SS, generalmente en individuos jóvenes y con severa inflamación glandular y extraglandular.<sup>52</sup> De los anticuerpos anti-Ro/SSA existen dos formas de proteínas no homólogas: Ro52 y Ro60; coexisten en la mayoría de los sujetos con anticuerpos SSA positivos, casi siempre asociados a anticuerpos La/SSB; el paso transplacentario de esos anticuerpos, particularmente anti-Ro52, de la madre al feto puede provocar arritmias cardíacas al producto.
- c) El factor reumatoide se encuentra en 40 a 70% de los enfermos con SS, habitualmente asociado a hipergammaglobulinemia, crioglobulinemia, hipocomplementemia y anticuerpos anti-SSA/SSB; se observan más frecuentemente en personas con manifestaciones extraglandulares. Su presencia no es marcador de artritis reumatoide concomitante, ya que la mayoría

de los casos con SS con factor reumatoide carecen de anticuerpos anticitrulina.

- d) Los anticuerpos anticentrómero se encuentran en aproximadamente 5 a 10% de los pacientes con SS. Definen a un grupo de individuos, generalmente mayores, con fenómeno de Raynaud y manifestaciones de sicca más severa; algunos se asocian a esclerodermia y fenómeno de Raynaud, incluyendo telangiectasia macular de las palmas de las manos y cara, del lecho ungual y esclerodactilia.
- e) Los anticuerpos anticitrulina<sup>54</sup> se encuentra en 5 a 22% de los casos de SS; correlacionan con manifestaciones articulares más severas y alto riesgo de progresión a artritis reumatoide.
- f) Los anticuerpos antimitocondriales ocasionalmente detectados en SS son marcadores altamente específicos de colangitis biliar como de cirrosis biliar primaria.<sup>55</sup> Están presentes en 1.7 a 27% de los sujetos con SS; no obstante, no todas las personas tienen enfermedad hepática cuando presentan anticuerpos antimitocondriales, también se han visto asociados a fenómeno de Raynaud, hipergammaglobulinea y neuropatía periférica.

**Exámenes de gabinete.** La gammagrafía salivatoria cuantitativa con tecnecio proporciona un cuadro dinámico de la función de las glándulas salivales mayores; el hallazgo de una muy baja captura del radionucleótido es altamente específico para el SS. Aproximadamente un tercio de los pacientes con SS tienen una prueba positiva.<sup>56</sup>

La resonancia magnética de las glándulas parótidas en SS<sup>57</sup> se caracteriza por la falta de homogeneidad en el parénquima tanto en imágenes ponderadas en T1 como en T2. Se observa un patrón nodular típico, caracterizado por áreas hiperintensas que varían en tamaño proporcionando una imagen denominada "en panal", originada en infiltración grasa, fibrosis, dilatación ductal e infiltración linfoide de los lóbulos de las parótidas; se correlaciona con los resultados de la biopsia. La aplicación de gadolinio refuerza las imágenes en secuencia T2; con el método de sustracción grasa la señal se hace más nítida y permite observar la patología ductal, con lo que se logra valorar al conducto de Stensen. La RMN es una herramienta diagnóstica de gran utilidad en el estudio de los individuos con SS; permite establecer diferencias entre los sujetos sanos y aquellos con SS desde las fases iniciales de la enfermedad. Además, ofrece grandes ventajas en el seguimiento de los pacientes y en el diagnóstico precoz de posibles complicaciones.<sup>58</sup>

En las imágenes de ultrasonido se observan múltiples áreas hipoecoicas con bordes convexos, acompañadas de bandas lineares hiperecoicas, así como quistes y calcificaciones en casos avanzados de SS. Los valores del ultraso-

nido<sup>59</sup> son comparables con la gammagrafía y la biopsia; además, es una herramienta importante en la toma de biopsia de la glándula parótida.

La tomografía revela heterogeneidad del parénquima, nódulos, acumulación anormal de grasa, alteraciones del tamaño y presencia de quistes; permite observar las calcificaciones puntiformes difusas, que son altamente específicas de SS. Dado que involucra radiación ionizante se utiliza menos que la resonancia y el ultrasonido.

La sialografía de parótida contrastada se realiza por canulación del ducto principal de la glándula seguida de instilación de material de contraste oleoso. Proporciona una excelente visualización del conducto, pero presenta el riesgo de ruptura ductal y no debe realizarse durante un cuadro de parotiditis aguda.

**Histopatología.** Desde el punto de vista histopatológico,<sup>60</sup> el SS se caracteriza por activación de linfocitos B y por inflamación crónica de glándulas exocrinas. En la mayoría de los pacientes, la linfoproliferación se mantiene confinada al tejido glandular y no presenta transformación maligna. La transición de SS a linfoma es un proceso que requiere varios años; al respecto, en dos series reportadas el promedio es de 6.5 y 7.5 años después del diagnóstico de SS.

**Tratamiento.** El manejo del SS es multidisciplinario, principalmente cuando existen manifestaciones extra-glandulares con afección de múltiples órganos y sistemas.

En los individuos con xeroftalmia con SS debe ponerse especial atención a los factores del medio ambiente, así como a los medicamentos que pueden exacerbar la sequedad de la conjuntiva ocular; la primera línea de tratamiento es el uso de barreras para evitar irritación conjuntival; hay que poner especial atención en aquellos casos que requieren tratamiento quirúrgico por otro motivo.<sup>61</sup> Para la mayoría de los sujetos, el uso de lágrimas artificiales<sup>62</sup> resulta una necesidad; se debe identificar el producto que proporcione el mayor confort; de manera nocturna, el uso de ungüentos puede ser de utilidad. La blefaritis e infección de la glándulas de Meibomio pueden llegar a complicar el SS e incrementar la irritación conjuntival y de córnea requiriendo, además, de tratamiento específico en adición a la terapia de lubricación.<sup>63</sup> Se recomienda el uso de emulsión de ciclosporina oftálmica —una gota (0.4 mL) dos veces al día— junto con las lágrimas artificiales en pacientes con moderada a severa enfermedad que no responden a la estrategia de usar sólo lágrimas artificiales antes de intentar el manejo con oclusión de los puntos lagrimales. Los esteroides tópicos actúan más rápido que la ciclosporina y mejoran la sintomatología; deben ser prescritos con el control del oftalmólogo y con medición frecuente de la presión intraocular<sup>64</sup> por el riesgo de glaucoma. La oclusión de los puntos lagrimales<sup>65</sup> puede

ser de ayuda en la preservación de las lágrimas; logra mejoría de los síntomas en individuos con moderada a severa sequedad ocular.

Con relación a los síntomas de xerostomía, todos los sujetos con SS<sup>66</sup> deben recibir indicaciones de autocuidado básico para estimular la secreción oral y prevenir sequedad y caries dental; esto incluye buena hidratación; evitar la sucrosa, las bebidas carbonatadas, jugos y agua con aditivos, utilizando líquidos libres de azúcar, y evitar el uso de fármacos que pueden empeorar la sequedad de mucosas, como los anticolinérgicos. La prevención de caries es sumamente importante, por lo que se requiere valoración frecuente por un odontólogo para indicaciones de pasta de dientes especial, remineralización, aplicación de fluoruros y atención de las caries cuando están presentes. En caso de que las medidas no sean suficientes con el manejo de líquidos, puede utilizarse saliva artificial; de no funcionar, se indica el uso de fármacos agonistas muscarínicos como pilocarpina<sup>67</sup> (5 mg cuatro veces al día por vía oral) o cevimelina (30 mg tres veces al día por vía oral, 30 minutos antes de alimentos).<sup>68</sup>

En los pacientes con SS debe sospecharse la presencia de candidiasis, especialmente en aquellos que presentan dolor en la cavidad bucal, sensación urente e incremento de la sensibilidad oral, eritema difuso o en parches de las mucosas o zonas mucosas blanquecinas.

No deben utilizarse esteroides,<sup>69</sup> AINE o inmunosupresores en caso de síntomas únicos de sicca; no obstante, algunos de esos fármacos proporcionan beneficios en aquellos individuos con enfermedad extraglandular, así como el uso de anticuerpos monoclonales específicos.<sup>70</sup>

**Pronóstico.** En general, el SS tiene un pronóstico bueno; en casos que desarrollan problemas asociados con el SS, el pronóstico está más relacionado con el problema que tienen dichos órganos.<sup>48</sup> En cuanto a la función lagrimal y salival, tiende a estabilizarse; la presencia de anticuerpos SSA y/o asociación con hipocomplementemia indica una declinación en la función de estas glándulas.<sup>27</sup> Con relación a la mortalidad,<sup>71</sup> ésta se encuentra incrementada cuando el SS está asociado a lupus, artritis reumatoide y cirrosis biliar primaria, mientras que las personas con SS primario que no desarrollan alteraciones linfoproliferativas tienen una expectativa de vida normal.<sup>72</sup>

## REFERENCIAS

1. Malladi AS, Sack KE, Shibuski SC et al. Primary Sjögren's syndrome as a systemic disease: a study of participants enrolled in an international Sjögren's syndrome registry. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012; 64 (6): 911-918.
2. Lockshin MD, Levine AB, Erkan D. Patients with overlap autoimmune disease differ from those with "pure" disease. *Lupus Sci Med*. 2015; 2:e000084.

3. Bournia VK, Vlachoyiannopoulos PG. Subgroups of Sjögren syndrome patients according to serological profiles. *J Autoimmun.* 2012; 39 (1-2): 15-26.
4. Helmick CG, Felson DT, Lawrence RC et al. Estimates of the prevalence of arthritis and other rheumatic conditions in the United States. Part I. *Arthritis Rheum.* 2008; 58 (1): 15-25.
5. Fox RI. Sjögren's syndrome. *Lancet.* 2005; 366 (9482): 321-331.
6. Gottenberg JE, Busson M, Loiseau P, Cohen-Solal J, Lepage V, Charron D et al. In primary Sjögren's syndrome, HLA class II is associated exclusively with autoantibody production and spreading of the autoimmune response. *Arthritis Rheum.* 2003; 48 (8): 2240-2245.
7. Shibuski CH, Shibuski SC; ACR-EULAR Sjögren's Syndrome Classification Criteria Working Group. Proposed ACR-EULAR classification criteria for Sjögren's syndrome: development and validation. Program and abstracts from the 13<sup>th</sup> International Symposium on Sjögren's Syndrome; Bergen, Norway. Abstract S1.1. May 19-22, 2015.
8. Shibuski SC, Shibuski CH, Criswell L et al. American College of Rheumatology classification criteria for Sjögren's syndrome: a data-driven, expert consensus approach in the Sjögren's International Collaborative Clinical Alliance cohort. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2012; 64 (4): 475-487.
9. Vissink A, Bootsma H, Spijkervet FK, Hu S, Wong DT, Kallenberg CG. Current and future challenges in primary Sjögren's syndrome. *Curr Pharm Biotechnol.* 2012; 13 (10): 2026-2045.
10. Rasmussen A, Kelly JA, Ice J et al. Characterization of early and progressive autoimmunity in Sjögren's syndrome: the incomplete Sjögren's syndrome model. Program and abstracts from the 13<sup>th</sup> International Symposium on Sjögren's Syndrome; Bergen, Norway. Abstract S2.10. 2015, pp. 19-22.
11. Kittridge A, Routhouska SB, Korman NJ. Dermatologic manifestations of Sjögren syndrome. *J Cutan Med Surg.* 2011; 15 (1): 8-14.
12. Bernacchi E, Bianchi B, Amato L et al. Xerosis in primary Sjögren syndrome: immunohistochemical and functional investigations. *J Dermatol Sci.* 2005; 39 (1): 53-55.
13. Bernacchi E, Amato L, Parodi A et al. Sjögren's syndrome: a retrospective review of the cutaneous features of 93 patients by the Italian Group of Immunodermatology. *Clin Exp Rheumatol.* 2004; 22 (1): 55-62.
14. García-Carrasco M, Sisó A, Ramos-Casals M et al. Raynaud's phenomenon in primary Sjögren's syndrome. Prevalence and clinical characteristics in a series of 320 patients. *J Rheumatol.* 2002; 29 (4): 726-730.
15. Guellec D, Cornec-Le Gall E, Groh M et al. ANCA-associated vasculitis in patients with primary Sjögren's syndrome: detailed analysis of 7 new cases and systematic literature review. *Autoimmun Rev.* 2015; 14 (8): 742-750.
16. Ramos-Casals M, Anaya JM, García-Carrasco M et al. Cutaneous vasculitis in primary Sjögren syndrome: classification and clinical significance of 52 patients. *Medicine (Baltimore).* 2004; 83 (2): 96-106.
17. Chapnick SL, Merkel PA. Skin ulcers in a patient with Sjögren's syndrome. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2010; 62: 1040-1043.
18. Brito-Zerón P, Retamozo S, Akasbi M et al. Annular erythema in primary Sjögren's syndrome: description of 43 non-Asian cases. *Lupus.* 2014; 23: 166-167.
19. Roguedas AM, Misery L, Sassolas B et al. Cutaneous manifestations of primary Sjögren's syndrome are underestimated. *Clin Exp Rheumatol.* 2004; 22 (5): 632-636.
20. Mohammed K, Pope J, Le Riche N et al. Association of severe inflammatory polyarthritis in primary Sjögren's syndrome: clinical, serologic, and HLA analysis. *J Rheumatol.* 2009; 36 (9): 1937-1942.
21. Amezcua-Guerra LM, Hofmann F, Vargas A et al. Joint involvement in primary Sjögren's syndrome: an ultrasound "target area approach to arthritis". *Biomed Res Int.* 2013; 2013:640265. doi: 10.1155/2013/640265.
22. Lindvall B, Bengtsson A, Ernerudh J, Eriksson P. Subclinical myositis is common in primary Sjögren's syndrome and is not related to muscle pain. *J Rheumatol.* 2002; 29 (4): 717-725.
23. Doboug GC, Antal EA, Sveberg L et al. High prevalence of inclusion body myositis in Norway; a population-based clinical epidemiology study. *Eur J Neurol.* 2015; 22 (4): 672-e41.
24. Dass S, Bowman SJ, Vital EM et al. Reduction of fatigue in Sjögren syndrome with rituximab: results of a randomised, double-blind, placebo-controlled pilot study. *Ann Rheum Dis.* 2008; 67 (11): 1541-1544.
25. Lu MC, Yin WY, Tsai TY et al. Increased risk of primary Sjögren's syndrome in female patients with thyroid disorders: a longitudinal population-based study in Taiwan. *PLoS One.* 2013; 8: e77210.
26. Kreider M, Highland K. Pulmonary involvement in Sjögren syndrome. *Semin Respir Crit Care Med.* 2014; 35: 255-264.
27. Hatron PY, Tillie-Leblond I, Launay D et al. Pulmonary manifestations of Sjögren's syndrome. *Presse Med.* 2011; 40: e49-64.
28. Gravani F, Papadaki I, Antypa E et al. Subclinical atherosclerosis and impaired bone health in patients with primary Sjögren's syndrome: prevalence, clinical and laboratory associations. *Arthritis Res Ther.* 2015; 17: 99.
29. Bartoloni E, Baldini C, Schillaci G et al. Cardiovascular disease risk burden in primary Sjögren's syndrome: results of a population-based multicentre cohort study. *J Intern Med.* 2015; 278: 185-192.
30. Juarez M, Toms TE, de Pablo P et al. Cardiovascular risk factors in women with primary Sjögren's syndrome: United Kingdom primary Sjögren's syndrome registry results. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2014; 66: 757-764.
31. Ebert EC. Gastrointestinal and hepatic manifestations of Sjögren syndrome. *J Clin Gastroenterol.* 2012; 46 (1): 25-30.
32. Imrich R, Alevizos I, Bebris L et al. Predominant glandular cholinergic dysautonomia in patients with primary Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheumatol.* 2015; 67: 1345-1352.
33. Montaño-Loza AJ, Crispín-Acuña JC, Remes-Troche JM, Uribe M. Abnormal hepatic biochemistries and clinical liver disease in patients with primary Sjögren's syndrome. *Ann Hepatol.* 2007; 6 (3): 150-155.
34. Afzelius P, Fallentin EM, Larsen S et al. Pancreatic function and morphology in Sjögren's syndrome. *Scand J Gastroenterol.* 2010; 45: 752-758.
35. Matsuda M, Hamano H, Yoshida T et al. Seronegative Sjögren syndrome with asymptomatic autoimmune sclerosing pancreatitis. *Clin Rheumatol.* 2007; 26: 117-119.
36. Lee KL, Chen MY, Yeh JH et al. Lower urinary tract symptoms in female patients with rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol.* 2006; 35: 96-101.
37. Lehrer S, Bogursky E, Yemini M et al. Gynecologic manifestations of Sjögren's syndrome. *Am J Obstet Gynecol.* 1994; 170 (3): 835-838.
38. Mori K, Iijima M, Koike H et al. The wide spectrum of clinical manifestations in Sjögren's syndrome-associated neuropathy. *Brain.* 2005; 128 (Pt 11): 2518-2534.
39. Delalande S, de Seze J, Fauchais AL et al. Neurologic manifestations in primary Sjögren syndrome: a study of 82 patients. *Medicine (Baltimore).* 2004; 83 (5): 280-291.
40. Sène D, Jallouli M, Lefaucheur JP et al. Peripheral neuropathies associated with primary Sjögren syndrome: immunologic profiles of nonataxic sensory neuropathy and sensorimotor neuropathy. *Medicine (Baltimore).* 2011; 90 (2): 133-138.
41. Kawagashira Y, Koike H, Fujioka Y et al. Differential, size-dependent sensory neuron involvement in the painful and ataxic forms of primary Sjögren's syndrome-associated neuropathy. *J Neurol Sci.* 2012; 319 (1-2): 139-146.
42. Brito-Zerón P, Akasbi M, Bosch X et al. Classification and characterisation of peripheral neuropathies in 102 patients with primary Sjögren's syndrome. *Clin Exp Rheumatol.* 2013; 31 (1): 103-110.

43. Birnbaum J. Peripheral nervous system manifestations of Sjögren syndrome: clinical patterns, diagnostic paradigms, etiopathogenesis, and therapeutic strategies. *Neurologist*. 2010; 16 (5): 287-297.
44. Scofield RH. Vasculitis in Sjögren's syndrome. *Curr Rheumatol Rep*. 2011; 13 (6): 482-488.
45. Massara A, Bonazza S, Castellino G 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 (Oxford)*. 2010; 49: 1540-1549.
46. Theodoridou A, Settas L. Demyelination in rheumatic diseases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2006; 77 (3): 290-295.
47. Westhoff G, Dörner T, Zink A. Fatigue and depression predict physician visits and work disability in women with primary Sjögren's syndrome: results from a cohort study. *Rheumatology (Oxford)*. 2012; 51 (2): 262-269.
48. Papageorgiou A, Ziogas DC, Mavragani CP et al. Predicting the outcome of Sjögren's syndrome-associated non-Hodgkin's lymphoma patients. *PLoS One*. 2015; 10 (2): e0116189.
49. Nocturne G, Mariette X. Sjögren syndrome-associated lymphomas: an update on pathogenesis and management. *Br J Haematol*. 2015; 168 (3): 317-327.
50. Haga HJ, Gjesdal CG, Koksvik HS et al. Pregnancy outcome in patients with primary Sjögren's syndrome. A case-control study. *J Rheumatol*. 2005; 32 (9): 1734-1736.
51. Ramos-Casals M, Solans R, Rosas J et al. Primary Sjögren syndrome in Spain: clinical and immunologic expression in 1010 patients. *Medicine (Baltimore)*. 2008; 87 (4): 210-219.
52. Ter Borg EJ, Risselada AP, Kelder JC. Relation of systemic autoantibodies to the number of extraglandular manifestations in primary Sjögren's Syndrome: a retrospective analysis of 65 patients in the Netherlands. *Semin Arthritis Rheum*. 2011; 40 (6): 547-551.
53. Menéndez A, Gómez J, Escanlar E et al. Clinical associations of anti-SSA/Ro60 and anti-Ro52/TRIM21 antibodies: diagnostic utility of their separate detection. *Autoimmunity*. 2013; 46 (1): 32-39.
54. Kim SM, Park E, Lee JH et al. The clinical significance of anti-cyclic citrullinated peptide antibody in primary Sjögren syndrome. *Rheumatol Int*. 2012; 32 (12): 3963-3967.
55. Hu S, Zhao F, Wang Q, Chen WX. The accuracy of the anti-mitochondrial antibody and the M2 subtype test for diagnosis of primary biliary cirrhosis: a meta-analysis. *Clin Chem Lab Med*. 2014; 52 (11): 1533-1542.
56. Vinagre F, Santos MJ, Prata A, da Silva JC et al. Assessment of salivary gland function in Sjögren's syndrome: the role of salivary gland scintigraphy. *Autoimmunity Rev*. 2009; 8 (8): 672-676.
57. Guinales DJ, Martorell MV. Síndrome de Sjögren: criterios diagnósticos mediante resonancia magnética. *Rev Esp Cir Oral Maxilofac*. 2012; 34: 188-191.
58. Becerra-UR, Pachuca-GD, Alva LL, Menédez ZS et al. Imagen del síndrome de Sjögren en las glándulas salivales. *Rev Invest Med Sur Mex*. 2014; 21: 31-35.
59. Shabnum A, Brown J, Ngu R, Daniels T et al. Correlation between ultrasound imaging of major salivary glands and histopathological findings of labial gland biopsy samples in Sjögren's syndrome. *Lancet*. 2013; 381: S19-27.
60. Risselada AP, Kruize AA, Goldschmeding R et al. The prognostic value of routinely performed minor salivary gland assessments in primary Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis*. 2014; 73 (8): 1537-1540.
61. Foulks GN, Forstot SL, Donshik PC et al. Clinical guidelines for management of dry eye associated with Sjögren disease. *Ocul Surf*. 2015; 13 (2): 118-122.
62. Akpek EK, Mathews P, Hahn S et al. Ocular and systemic morbidity in a longitudinal cohort of Sjögren's syndrome. *Ophthalmology*. 2015; 122 (1): 56-61.
63. Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, Sisó-Almirall A et al. Topical and systemic medications for the treatment of primary Sjögren's syndrome. *Nat Rev Rheumatol*. 2012; 8 (7): 399-411.
64. Jaenen N, Baudouin C, Pouliquen P et al. Ocular symptoms and signs with preserved and preservative-free glaucoma medications. *Eur J Ophthalmol*. 2007; 17 (3): 341-349.
65. Roberts CW, Carniglia PE, Brazzo BG. Comparison of topical cyclosporine, punctal occlusion, and a combination for the treatment of dry eye. *Cornea*. 2007; 26 (7): 805-809.
66. Wu AJ. Optimizing dry mouth treatment for individuals with Sjögren's syndrome. *Rheum Dis Clin North Am*. 2008; 34 (4): 1001-1010.
67. Katelaris CH. Pilocarpine for dry mouth and dry eye in Sjögren's syndrome. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2005; 5 (4): 321-326.
68. Ramos-Casals M, Tzioufas AG, Stone JH et al. Treatment of primary Sjögren syndrome: a systematic review. *JAMA*. 2010; 304 (4): 452-460.
69. Reksten TR, Brokstad KA, Jonsson R et al. Implications of long-term medication of oral steroids and antimalarial drugs in primary Sjögren's syndrome. *Int Immunopharmacol*. 2011; 11 (12): 2125-2129.
70. Meijer JM, Meiners PM, Vissink A et al. Effectiveness of rituximab treatment in primary Sjögren's syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2010; 62 (4): 960-968.
71. Skopouli FN, Dafni U, Ioannidis JP, Moutsopoulos HM. Clinical evolution, and morbidity and mortality of primary Sjögren's syndrome. *Semin Arthritis Rheum*. 2000; 29 (5): 296-304.
72. Voulgaris M, Tzioufas AG, Moutsopoulos HM. Mortality in Sjögren's syndrome. *Clin Exp Rheumatol*. 2008; 26 (5 Suppl 51): S66-71.