

CARACTERIZACIÓN CLÍNICO- EVOLUTIVA DE LA AFECCIÓN NEUROLÓGICA DEL SÍNDROME DE SJÖGREN

Tesis Doctoral presentada por

Miriam Akasbi Montalvo

Para acceder al Grado de Doctor en Medicina

2012

Los doctores **Antoní Sisó Almirall**, Profesor Asociado Docente del Departamento de Medicina de la Universidad de Barcelona, y **Manuel Ramos Casals**, Profesor Colaborador Docente del Departamento de Medicina de la Universidad de Barcelona

CERTIFICAN:

Que la presente Tesis Doctoral “**CARACTERIZACIÓN CLÍNICO-EVOLUTIVA DE LA AFECCIÓN NEUROLÓGICA DEL SÍNDROME DE SJÖGREN**” ha sido realizada por **Miriam Akasbi Montalvo** bajo su dirección en el Departamento de Medicina de la Facultad de Medicina de la Universidad de Barcelona. El trabajo reúne las condiciones necesarias para aspirar al grado de DOCTOR EN MEDICINA en el marco del programa de Doctorado “Agressió Biològica i Mecanismes de Resposta” de la Facultad de Medicina de la Universidad de Barcelona y está en condiciones de ser leída ante el tribunal correspondiente.

Lo que se hace constar a los efectos oportunos en Barcelona a 18 de Septiembre de 2012

Antoní Sisó Almirall

Manuel Ramos Casals

A la atención de la Comisión de Doctorado del Departamento de Medicina de la Universidad de Barcelona.

Los doctores **Antoní Sisó Almirall**, Profesor Asociado Docente del Departamento de Medicina de la Universidad de Barcelona, y **Manuel Ramos Casals**, Profesor Colaborador del Departamento de Medicina de la Universidad de Barcelona

CERTIFICAN:

Que la presente Tesis Doctoral “**CARACTERIZACIÓN CLÍNICO-EVOLUTIVA DE LA AFECCIÓN NEUROLÓGICA DEL SÍNDROME DE SJÖGREN**” ha sido realizada por **Miriam Akasbi Montalvo** bajo su dirección en el marco del programa de doctorado “Medicina” en el departamento de Medicina de la Facultad de Medicina de la Universidad de Barcelona.

La presente Tesis se ha realizado de acuerdo a la normativa vigente de la Universidad en su última actualización con fecha 9/5/2011, siguiendo el modelo de presentación como compendio de artículos científicos. De acuerdo a la normativa a continuación se detallan las características de los artículos científicos que conforman la Tesis, incluyendo factor de impacto, categorización vigente, y la participación del doctorando en los trabajos de coautoría como primer firmante.

Barcelona, 18 de Septiembre de 2012

Antoní Sisó Almirall

Manuel Ramos Casals

ARTÍCULOS PUBLICADOS

ARTÍCULO I

Autores: M. Akasbi, J. Berenguer, A. Saiz, P. Brito-Zerón, M. Pérez-De-Lis, A. Bové, C. Diaz-Lagares, S. Retamozo, Y. Blanco, R. Perez-Alvarez, X. Bosch, A. Sisó, F. Graus, M. Ramos-Casals.

Título: White matter abnormalities in primary Sjögren syndrome.

Revista: QJM-An Int J Med 2012 May; 105(5): 433-443

Factor de impacto (JCR Science Edition 2011): 2.325

Categorización: revista 34 de 153 (1^{er} cuartil), ámbito “Medicine, General and Internal”

ARTÍCULO II

Autores: P. Brito-Zerón*, M. Akasbi*, X. Bosch, A. Bové, M. Pérez-De-Lis, C. Diaz-Lagares, S. Retamozo, M. Gandía, R. Pérez-Alvarez, M.J. Soto-Cárdenas, A. Sisó, J. Valls-Sole, F. Graus, M. Ramos-Casals.

*Ambos autores contribuyeron de forma equitativa como primer firmante.

Título: Classification and characterization of peripheral neuropathies in 102 patients with primary Sjögren syndrome.

Revista: Clin Exp Rheumatol 2012 Sep 27. (Epub ahead of print). PMID: 23020902.

Factor de impacto (JCR Science Edition 2011): 2.148

Categorización: revista 18 de 29 (3^{er} cuartil), ámbito “Rheumatology”

ARTÍCULO III

Autores: Manuel Ramos-Casals, Pilar Brito-Zerón, Marta Perez-De-Lis, Iratxe Jimenez, Maria-Jose Blanco, Albert Bove, Maria-Jose Soto, Miriam Akasbi, Candido Diaz, Juan Sentís, Antoni Siso.

Título: Sjögren Syndrome or Sjögren Disease? The Histological and Immunological Bias Caused by the 2002 Criteria.

Revista: Clin Rev Allergy Immunol 2010 Apr; 38(2-3):178-85.

Factor de impacto (JCR Science Edition 2011): 3.677

Categorización: revista 44 de 139 (2º cuartil), ámbito “Immunology”

ARTÍCULO IV

Autores: S. Retamozo*, M. Akasbi*, P. Brito-Zerón, X. Bosch, A. Bove, M. Perez-De-Lis, I. Jimenez, M.-J. Soto-Cardenas, M. Gandía, C. Diaz-Lagares, O. Viñas, A. Siso, R. Perez-Alvarez, J. Yague, M. Ramos-Casals.

*Ambos autores contribuyeron de forma equitativa como primer firmante.

Título: Anti-Ro52 antibody testing influences the classification and clinical characterization of primary Sjögren´s syndrome.

Revista: Clin Exp Rheumatol 2012 May 30. (Epub ahead of print). PMID: 22704838.

Factor de impacto (JCR Science Edition 2011): 2.148

Categorización: revista 18 de 29 (3^{er} cuartil), ámbito “Rheumatology”

SUPLEMENTO

ARTÍCULO I^(*)

Autores: M Pérez-De-Lis, **M Akasbi**, A Sisó, P Díez-Cascon, P Brito-Zerón, C Díaz-Lagares, J Ortiz, R Pérez-Alvarez, M Ramos-Casals and A Coca.

Título: Cardiovascular risk factors in primary Sjögren's syndrome: a case-control study in 624 patients.

Revista: Lupus 2010 Jul; 19(8):941-8.

Factor de impacto (JCR Science Edition 2011): 2.337

Categorización: revista 15 de 29 (2º cuartil), ámbito “Rheumatology”

^(*) Este artículo ha sido empleado en la tesis doctoral de la Dra. Marta Pérez de Lis Novo (“Impacto de la enfermedad cardiovascular en el síndrome de Sjögren primario”, 2010), por lo que en esta tesis doctoral aparece reflejado como artículo complementario.

*Lo más oscuro de la noche
es antes del amanecer*

Beatriz Aurora

AGRADECIMIENTOS

Cuando comencé mi Tesis Doctoral, no pensé en el día en que estuviera escribiendo la última página, ésta de los agradecimientos. Son tantas las incertidumbres del trabajo a realizar y tan largo el camino que verla concluida es ver cumplido uno de los mayores sueños que nunca había tenido. La dificultad en expresar adecuadamente algunos de mis sentimientos y el miedo a dejar a alguien en el olvido han provocado que haya dejado este apartado para el final. Pero ya ha llegado el momento, así que intentaré realizarla lo mejor posible.

Mi primer agradecimiento, como no podría ser de otro modo, es al Dr. Josep Font que hace unos cuantos años me permitió estar a su lado y poder ver como trabajaba un MÉDICO con mayúsculas y una persona excepcional. Todavía guardo como un tesoro una página donde escribió el título de lo que ha terminado siendo mi Tesis Doctoral. Tanto y tan bien se ha hablado de él tras no poder volver a disfrutar del torbellino que formaba alrededor de su presencia, que poco me queda por añadir: siempre tendrás un sitio en mi memoria y en mi corazón.

A mi director de Tesis el Dr. Manel Ramos, mi gran profesor, porque ha sido un auténtico placer aprender con él, no solo conocimientos científicos, y poder sentir su apoyo incondicional bajo la generosa capa de amistad que extiende sobre muchos de nosotros.

A mi otro director de Tesis Antoni Sisó, por su simpatía y disponibilidad.

A la Dra. Pilar Brito, porque desde que nos conocimos ha disfrutado aprendiendo con ella y de ella: por su capacidad de trabajo, su tenacidad y su indudable brillantez,

cualidades que no ensombrecen en absoluto la afabilidad y cariño con que siempre me ha tratado.

Al Dr. Ricard Cervera, al Dr. Albert Bové, a la Dra. Marta Pérez de Lis y a la Sra. Isabel Chávez, por sus inmejorables ayudas y porque todos ellos han hecho que en mis numerosas visitas al Hospital Clínic me haya sentido como en casa.

A mi jefe, el Dr Javier Solís, por ayudarme a compaginar el trabajo diario en nuestro hospital con los momentos que he necesitado para terminar este proyecto y sobre todo por dejarme disfrutar de una de mis mayores pasiones: los pacientes con enfermedades autoinmunes.

A mi padre, porque confió en mí desde pequeña y me ayudó a cumplir muchos de mis sueños. A mi madre, porque me ayudó a ser quien soy, porque ella puso la primera semilla de esta tesis y porque así aprovecho para decirle lo mucho que la quiero. A Suli, por todos los años que aguantó y ayudó a la “empollona” de su hermana. A mi abuelo, por su cariño y apoyo. Espero que donde estés te llegue mi enorme besazo.

A Carmen de su “nuera china”, por compartir conmigo tantas infusiones.

A mis amigas Salud y Susana, siempre a mi lado en los buenos y malos momentos. Como hemos comentado alguna vez, me veo con pelo blanco hablando de “nuestras cosas”.

A Gisela, por su generosidad. Gracias por brindarme tu amistad desde el primer momento. Me encanta comprobar cada vez que estamos juntas que la distancia y la falta de tiempo no consigue cambiar nuestra relación.

A Juan, otro de mis sueños es que cuando tengas edad para hojear este libro sigas orgulloso de mí. Aunque con seguir viendo tu risa y sintiendo tus abrazos ya me conformo.

Y mi agradecimiento especial a Isra, el mejor compañero que nunca imaginé podría tener. Todo a tu lado parece fácil y divertido. Gracias a ti siento que soy feliz.

ÍNDICE

	Página
i. ABREVIATURAS	21
ii. INDICE DE TABLAS	27
iii. INDICE DE FIGURAS	31
I ANTECEDENTES DEL TEMA	35
1. SS primario: generalidades	37
1.1. Factores etiopatogénicos	38
1.2. Manifestaciones clínicas	41
1.3. Diagnóstico de la enfermedad	60
1.4. Pronóstico	68
1.5. Tratamiento	68
2. Afección del sistema nervioso en el SS primario: antecedentes del tema	73
2.1. Perspectiva histórica	73
2.2. Prevalencia	74
2.3. Etiopatogenia	78
2.4. Afección del sistema nervioso central	79
2.5. Afección de pares craneales	80
2.6. Afección del sistema nervioso periférico	81
3. Justificación del tema unitario	82
II ARTICULOS PUBLICADOS	85
ARTICULO I	91
Objetivos, principales resultados y conclusiones	93
<u>M. Akasbi</u> , J. Berenguer, A. Saiz, P. Brito-Zerón, M. Pérez-De-Lis,	
A. Bové, C. Diaz-Lagares, S. Retamozo, Y. Blanco, R. Perez-	

<i>Alvarez, X. Bosch, A. Sisó, F. Graus, M. Ramos-Casals.</i>	
<i>White matter abnormalities in primary Sjögren syndrome. QJM-</i>	
<i>An Int J Med 2012 May; 105(5): 433-443</i>	
ARTICULO II	95
Objetivos, principales resultados y conclusiones	97
<i>P. Brito-Zerón, <u>M. Akasbi</u>, X. Bosch, A. Bové, M. Pérez-De-Lis, C.</i>	
<i>Díaz-Lagares, S. Retamozo, M. Gandía, R. Pérez-Alvarez, M.J.</i>	
<i>Soto-Cárdenas, A. Sisó, J. Valls-Sole, F. Graus, M. Ramos-Casals.</i>	
<i>Classification and characterization of peripheral neuropathies in</i>	
<i>102 patients with primary Sjögren syndrome. Clin Exp Rheumatol</i>	
<i>2012 Sep 27. (Epub ahead of print). PMID: 23020902.</i>	
ARTICULO III	99
Objetivos, principales resultados y conclusiones	101
<i>Manuel Ramos-Casals, Pilar Brito-Zerón, Marta Perez-De-Lis,</i>	
<i>Iratxe Jimenez, Maria-Jose Blanco, Albert Bove, Maria-Jose Soto,</i>	
<i><u>Miriam Akasbi</u>, Candido Diaz, Juan Sentís, Antoni Siso.</i>	
<i>Sjögren Syndrome or Sjögren Disease? The Histological and</i>	
<i>Immunological Bias Caused by the 2002 Criteria. Clin Rev Allergy</i>	
<i>Immunol 2010 Apr; 38(2-3):178-85.</i>	
ARTICULO IV	103
Objetivos, principales resultados y conclusiones	105
<i>S. Retamozo, <u>M. Akasbi</u>, P. Brito-Zerón, X. Bosch, A. Bove, M.</i>	
<i>Perez-De-Lis, I. Jimenez, M.-J. Soto-Cardenas, M. Gandía, C.</i>	
<i>Díaz-Lagares, O. Viñas, A. Siso, R. Perez-Alvarez, J. Yague, M.</i>	

Ramos-Casals.

Anti-Ro52 antibody testing influences the classification and clinical characterization of primary Sjögren's syndrome. Clin Exp Rheumatol 2012 May 30. (Epub ahead of print). PMID: 22704838.

SUPLEMENTO - ARTICULO I 107

Objetivos, principales resultados y conclusiones 109

M Pérez-De-Lis, M Akasbi, A Sisó, P Díez-Cascon, P Brito-Zerón, C Díaz-Lagares, J Ortiz, R Perez-Alvarez, M Ramos-Casals and A Coca.

Cardiovascular risk factors in primary Sjögren's syndrome: a case-control study in 624 patients. Lupus 2010; 19(8):941-8.

III DISCUSIÓN 111

1. La afección del sistema nervioso central en el paciente con SS primario: implicaciones en la práctica diaria 114

1.1. Caracterización clínica 114

1.1.1. Manifestaciones cerebrales 114

1.1.2. Manifestaciones meníngeas 121

1.1.3. Manifestaciones medulares 121

1.2. Claves para el diagnóstico 124

1.2.1. Presentación clínica 124

1.2.2. Análisis del líquido cefalorraquídeo (LCR) 125

1.2.3. Estudios electrofisiológicos 126

1.2.4. Estudios de neuroimagen 126

1.3. Diagnóstico diferencial: el problema de las lesiones de sustancia blanca 127

1.3.1. Estudios de prevalencia	128
1.3.2. Lesiones vasculares: papel de los factores de riesgo cardiovascular	129
1.3.3. Lesiones desmielinizantes: solapamiento con la esclerosis múltiple	130
1.3.4. Coexistencia con otras enfermedades autoinmunes sistémicas .	137
2. Afección del sistema nervioso periférico en el paciente con SS primario: implicaciones en la práctica diaria	138
2.1. Actualización de los datos de prevalencia	138
2.2. Manejo de la polineuropatía axonal	139
2.3. Manejo de la neuronopatía atáxica	141
2.4. Manejo de la multineuritis	142
2.5. Neuropatía de fibra pequeña en el SS primario	143
3. Nuevos conceptos diagnósticos y terapéuticos en la afección neurológica del SS primario	144
3.1. La afección neurológica en el nuevo índice de actividad ESSDAI	144
3.2. Estratificación del riesgo de afección neurológica	146
3.3. Novedades terapéuticas	150
3.3.1. Manejo de las manifestaciones extraglandulares: nuevos conceptos	150
3.3.2. Tratamiento de la afección del SNC	153
3.3.3. Tratamiento de la neuropatía periférica	156
IV CONCLUSIONES	165
V BIBLIOGRAFIA	169

ABREVIATURAS

• ACA	-	<i>Anticuerpos anticentrómero</i>
• ACV	-	<i>Accidente cerebrovascular</i>
• AMA	-	<i>Anticuerpos antimitocondriales</i>
• ANCA	-	<i>Anticuerpos anticitoplásmicos</i>
• anti-TG	-	<i>Anticuerpos anti tiroglobulina</i>
• anti-TNF	-	<i>Anti factor de necrosis tumoral</i>
• anti-TPO	-	<i>Anticuerpos anti peroxidasa tiroidea</i>
• AQP	-	<i>Aquaporina</i>
• AR	-	<i>Artritis reumatoide</i>
• ATRd	-	<i>Acidosis tubular renal distal</i>
• CBP	-	<i>Cirrosis biliar primaria</i>
• CFM	-	<i>Ciclofosfamida</i>
• CIDP	-	<i>Polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica</i>
• ECA	-	<i>Ensayo clínico aleatorizado</i>
• ECA-d	-	<i>Ensayo clínico aleatorizado doble ciego</i>
• EEG	-	<i>Electroencefalograma</i>
• ELA	-	<i>Esclerosis lateral amiotrófica</i>
• EM	-	<i>Esclerosis múltiple</i>
• EMG	-	<i>Electromiograma</i>
• EM-like	-	<i>Similar a esclerosis múltiple</i>
• EMTC	-	<i>Enfermedad mixta del tejido conectivo</i>
• ES	-	<i>Esclerosis Sistémica</i>
• ESS DAI	-	<i>EULAR SS Disease Activity Index</i>
• EVA	-	<i>Escala visual analógica</i>
• FDG-PET	-	<i>Tomografía por emisión de positrones con F-fluorodesoxiglucosa</i>
• FR	-	<i>Factor reumatoide</i>
• GNF	-	<i>Glomerulonefritis</i>
• HACA	-	<i>Anticuerpos antihuméricos humanos</i>
• Hcol	-	<i>Hipercolesterolemia</i>
• c-HDL	-	<i>Colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad</i>
• HSE	-	<i>Hemorragia subaracnoidea espinal</i>
• HTA	-	<i>Hipertensión arterial</i>
• HTG	-	<i>Hipertrigliceridemia</i>
• HTLV-1	-	<i>Virus de la leucemia T humana</i>

• IBM	-	<i>Miopatía por cuerpos de inclusión</i>
• IFN	-	<i>Interferón</i>
• IgIV	-	<i>Inmunoglobulinas intravenosas</i>
• LBA	-	<i>Lavado broncoalveolar</i>
• LCR	-	<i>Líquido cefalorraquídeo</i>
• LES	-	<i>Lupus eritematoso sistémico</i>
• LNH	-	<i>Linfoma no Hodgking</i>
• LSB	-	<i>Lesiones de sustancia blanca</i>
• MALT	-	<i>Tejido linfoide asociado a mucosas</i>
• MM	-	<i>Mononeuritis múltiple</i>
• MRS	-	<i>Modified Rankin Scale</i>
• MTA	-	<i>Mielitis transversa</i>
• MZL	-	<i>Linfoma de linfocitos B de zona marginal</i>
• NMP	-	<i>Neuropatía motora pura</i>
• NO	-	<i>Neuritis óptica</i>
• NRL	-	<i>Neurológica</i>
• NSP	-	<i>Neuropatía sensitiva pura</i>
• PCR	-	<i>Proteína C reactiva</i>
• PEAT	-	<i>Potenciales evocados auditivos de tronco encefálico</i>
• PESS	-	<i>Potenciales evocados somato-sensoriales</i>
• PEV	-	<i>Potenciales evocados visuales</i>
• PN	-	<i>Polineuropatía</i>
• PNM	-	<i>Polineuropatía mixta sensitivamotora</i>
• RM	-	<i>Resonancia magnética</i>
• RTX	-	<i>Rituximab</i>
• SAF	-	<i>Síndrome antifosfolípido</i>
• SNC	-	<i>Sistema nervioso central</i>
• SNP	-	<i>Sistema nervioso periférico</i>
• SPECT	-	<i>Tomografía por emisión de positrones</i>
• SS	-	<i>Síndrome de Sjögren</i>
• SSp	-	<i>Síndrome de Sjögren primario</i>
• SSa	-	<i>Síndrome de Sjögren asociado</i>
• TAC	-	<i>Tomografía axial computerizada</i>
• VHC	-	<i>Virus de la hepatitis C</i>

-
- **VIH** - *Virus de la inmunodeficiencia humana*
 - **VSG** - *Velocidad de sedimentación globular*

ÍNDICE DE TABLAS

	<i>Página</i>
<i>Tabla 1.</i> <i>Síndrome de Sjögren asociado a otras enfermedades</i>	39
<i>Tabla 2.</i> <i>Síntomas sugestivos de la existencia de sequedad oral</i>	42
<i>Tabla 3.</i> <i>Síntomas sugestivos de la existencia de sequedad ocular</i>	43
<i>Tabla 4.</i> <i>Afección extranodal en pacientes con SS primario y linfoma de células B</i>	56
<i>Tabla 5.</i> <i>Factores predictores clínicos de linfoproliferación en pacientes con SS primario: razón de riesgo y significación estadística (entre paréntesis)</i>	59
<i>Tabla 6.</i> <i>Factores predictores inmunológicos de linfoproliferación en pacientes con SS primario: razón de riesgo y significación estadística (entre paréntesis)</i>	59
<i>Tabla 7.</i> <i>Criterios gammagráficos de afección de las glándulas salivales</i>	60
<i>Tabla 8.</i> <i>Criterios clasificatorios americano-europeos de 2002</i>	66
<i>Tabla 9.</i> <i>Enfermedades simuladoras de SS (otras causas de infiltración de las glándulas exocrinas)</i>	67
<i>Tabla 10.</i> <i>Ensayos que evaluaron el tratamiento con agentes biológicos</i>	73
<i>Tabla 11.</i> <i>Prevalencia de la afección del sistema nervioso central (SNC) en series de pacientes con SS primario</i>	75
<i>Tabla 12.</i> <i>Afección del SNP en pacientes con SS primario.</i>	77
<i>Tabla 13.</i> <i>Clasificación de la afección del sistema nervioso central (SNC) en las principales series de pacientes con SS primario</i>	116

Tabla 14. <i>Prevalencia de LSB en pacientes con SS primario</i>	117
Tabla 15. <i>Afección medular en el SS primario</i>	123
Tabla 16. <i>Diagnóstico diferencial entre esclerosis múltiple y SS primario</i>	132
Tabla 17. <i>Criterios diagnósticos de esclerosis múltiple</i>	134
Tabla 18. <i>Dominios del índice ESSDAI</i>	145
Tabla 19. <i>Afecciones del sistema nervioso periférico en el índice ESSDAI y su graduación</i>	145
Tabla 20. <i>Afecciones del sistema nervioso central en el índice ESSDAI y su graduación</i>	146
Tabla 21. <i>Manejo terapéutico de las principales manifestaciones neurológicas en el paciente con SS primario</i>	155
Tabla 22. <i>Resumen de las principales características de los estudios de terapias biológicas en el SS primario</i>	159
Tabla 23. <i>Principales características de los 125 pacientes con SS primario tratados con rituximab incluidos en ensayos controlados y estudios observacionales</i>	160
Tabla 24. <i>Afección del SNP relacionados con el SS primario tratada con RTX: revisión de la literatura</i>	162

ÍNDICE DE FIGURAS

	<i>Página</i>
<i>Figura 1.</i> <i>Etiopatogenia del SS.</i>	40
<i>Figura 2.</i> <i>Eritema anular en paciente con SS primario</i>	47
<i>Figura 3.</i> <i>Gastritis en fibrogastroscopia de paciente con SS primario</i>	51
<i>Figura 4.</i> <i>Mielitis en paciente con SS primario</i>	122
<i>Figura 5.</i> <i>Lesiones desmielinizantes en pacientes con SS primario: A) Paciente de 57 años asintomática y B) Paciente de 23 años con migraña y trastorno psiquiatrico</i>	135
<i>Figura 6.</i> <i>Lesiones desmielinizantes en paciente con EM</i>	135
<i>Figura 7</i> <i>Manejo de la afección extraglandular en el SS primario</i>	151

ANTECEDENTES DEL TEMA

1. EL SÍNDROME DE SJÖGREN PRIMARIO: GENERALIDADES

El síndrome de Sjögren (SS) es una enfermedad autoinmune sistémica que se caracteriza fundamentalmente por la presencia de sequedad ocular (xeroftalmía) y bucal (xerostomía), debido a la infiltración de las glándulas lagrimales y salivares por células linfoplasmocitarias. Estos infiltrados originan una destrucción progresiva de las glándulas exocrinas, con la consiguiente disminución de las secreciones glandulares y la aparición de sintomatología relacionada con la sequedad de las mucosas infiltradas. La hiperactividad de los linfocitos B periféricos es el principal dato inmunológico presente en el SS. Históricamente, las primeras descripciones de pacientes con sequedad de mucosas se realizaron a finales del siglo pasado, aunque no fue hasta 1933 cuando un oftalmólogo sueco, Henrik Sjögren, englobó dichas manifestaciones en un trastorno autoinmune generalizado que presentaba además otros signos de afectación sistémica, como artritis o anemia (1).

El SS es probablemente la enfermedad autoinmune más frecuente en nuestro medio aunque su habitual pobreza en sus manifestaciones clínicas, especialmente en estadios evolutivos tempranos, conlleva que esté a menudo infradiagnosticada. Afecta predominantemente al sexo femenino, con una relación respecto al varón de 9-10:1. En España la relación es de 13 mujeres por cada varón afecto (2). Los estudios realizados en varones no han mostrado diferencias significativas en las manifestaciones clínicas respecto a las que presentan las mujeres, aunque sí se observa una tendencia a la negatividad de los marcadores inmunológicos. En la mayoría de los casos, el SS aparece entre los 40 y los 60 años, aunque también se han descrito casos en edades más tempranas de la vida, y casos en edad geriátrica.

La incidencia del SS primario en la población general varía entre un 1% y un 1‰ según la literatura y los criterios diagnósticos utilizados (3). La prevalencia en la población

adultos se considera que oscila entre el 0.5% y el 3%, si bien varía desde el 0.08% al 4% en Europa o desde el 0.05% hasta el 4.8% en EE.UU. Estudios en población geriátrica sana muestran cifras superiores, entre el 2 y el 5%, aunque la presencia de autoanticuerpos es mucho menor respecto a grupos de edad inferior.

Los estudios realizados en otras enfermedades autoinmunes sistémicas muestran una prevalencia de SS en el 7% (4) de pacientes con artritis reumatoide (AR), en el 20-30% de los pacientes con esclerosis sistémica (5) (ES) o lupus eritematoso sistémico (LES) (6, 7). Se ha descrito síndrome seco en el 42% de 55 pacientes con enfermedad mixta del tejido conectivo (EMTC) (8). La relación con otras enfermedades autoinmunes, como la esclerosis múltiple (9, 10), la enfermedad celíaca (11), tiroiditis autoinmune o cirrosis biliar primaria (12) ha sido analizada recientemente (Tabla 1).

1.1. Factores etiopatogénicos

No se conoce adecuadamente la etiopatogenia del SS, aunque se ha propuesto la existencia de factores genéticos predisponentes sobre los que podrían actuar factores exógenos (principalmente infecciones víricas) y factores neurohormonales. Las principales características patogénicas del SS son la infiltración glandular exocrina por linfocitos T y la hiperestimulación de los linfocitos B (Figura 1).

El proceso autoinmune se inicia en el tejido glandular exocrino (epitelitis autoinmune), y podría estar desencadenado por agentes externos (principalmente virus con especial tropismo por el tejido glandular), bien directamente o bien a través de una reacción cruzada con moléculas propias (mimetismo molecular).

Tabla 1. Síndrome de Sjögren asociado a otras enfermedades

SS asociado a otras enfermedades autoinmunes sistémicas
Lupus eritematoso sistémico*
Artritis reumatoide*
Esclerosis sistémica*
Enfermedad mixta del tejido conectivo.
Miopatías inflamatorias
Enfermedad de Still del adulto
Sarcoidosis
SS asociado a enfermedades autoinmunes organoespecíficas.
Tiroiditis autoinmune*
Cirrosis biliar primaria*
Hepatitis autoinmune
Diabetes mellitus
Pancreatitis autoinmune
Enfermedad celiaca
Enfermedad inflamatoria intestinal
Colangitis esclerosante
Miastenia grave.
SS asociado a infecciones víricas crónicas
Infección por el virus de la hepatitis C*
Infección por el virus de la inmunodeficiencia humana
Infección por el HTLV-I.

HTLV-I: virus de la leucemia T humana.

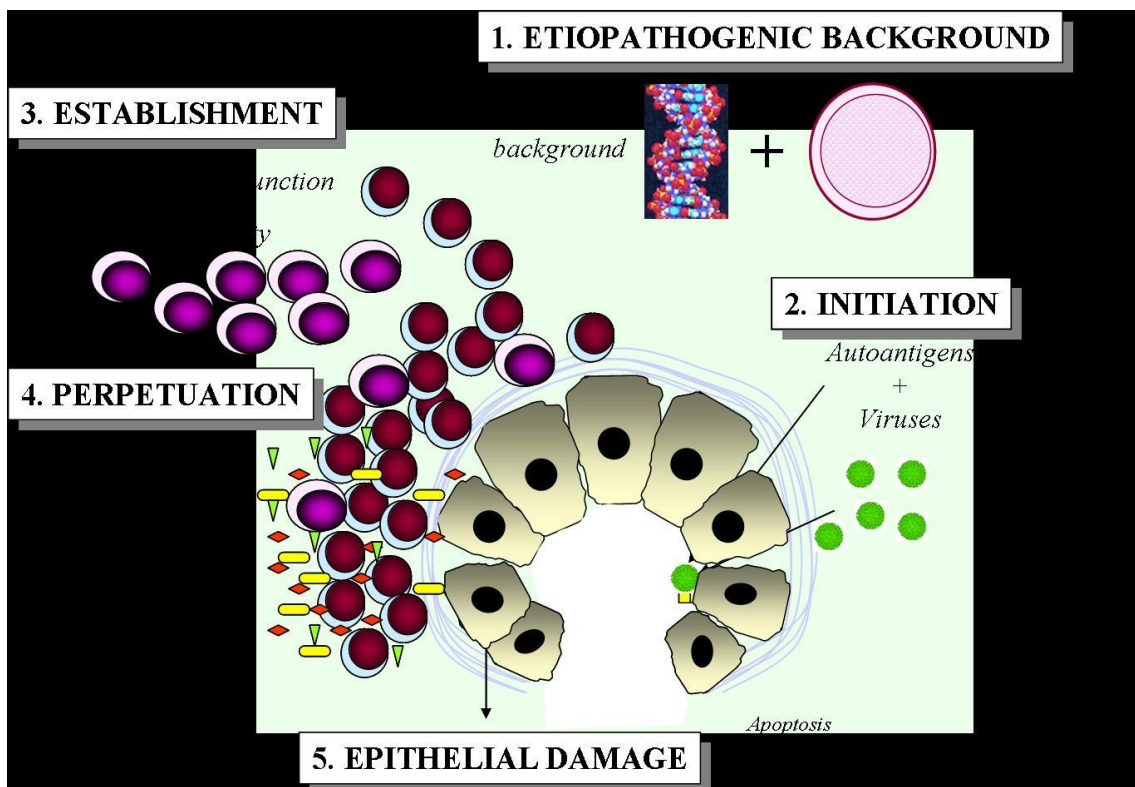
**Asociaciones superiores al 10% de pacientes.*

Se produciría entonces una infiltración inflamatoria constituida en su mayor parte por linfocitos T CD4+, con la producción local de citocinas de predominio Th1 que contribuiría a perpetuar la respuesta inflamatoria en las glándulas salivales. La hiperestimulación de linfocitos B por parte de los linfocitos T activados originaría la producción de numerosos autoanticuerpos.

Se han sugerido recientemente moléculas propias como la α -fodrina y las aquoporinas como posibles autoantígenos. La α -fodrina forma parte del componente citoesquelético de diversas células eucariotas y está compuesta por dos cadenas heterodiméricas que se unen a la actina. Las aquoporinas (AQP) son una familia de canales

proteínicos de membrana cuya función es el transporte de agua. La AQP5 fue identificada en las glándulas submandibulares de rata, y está presente en las glándulas lagrimales y pulmón, indicando su función en la generación de saliva, lágrima y secreciones pulmonares.

Figura 1. Etiopatogenia del SS.



En familias con miembros afectados de SS se diagnostican otros casos de SS con mayor frecuencia que en la población general, y también existe una mayor incidencia de otras enfermedades autoinmunes y de autoanticuerpos en suero. La predisposición genética para el SS primario podría estar ligada a los antígenos del complejo mayor de histocompatibilidad. Las frecuencias de los haplotipos B8, DR3, DR2 y especialmente del DRw 52, DQA1 0501 y DQB1 0201 son superiores en los pacientes con SS respecto a la población general. Las recientes técnicas de análisis multigénicos intentan identificar grupos de genes potencialmente implicados en la aparición del SS (13). Los estudios

monogénicos más recientes se han centrado en el estudio de los polimorfismos de genes que codifican ciertas citocinas como la IL-10 (14-16), proteínas reguladoras como el CRISP-3 (17) o MBL (18) o un factor regulador del interferón, el IRF5. (19)

Otro factor etiopatogénico podría considerarse la formación de autoantígenos. Como posibles autoantígenos se han sugerido recientemente moléculas propias como la α -fodrina y las aquoporinas. La α -fodrina forma parte del componente citoesquelético de diversas células eucariotas y está compuesta por dos cadenas heterodiméricas que se unen a la actina. Estudios recientes han detectado anticuerpos circulantes antifodrina en pacientes con SS primario (20), especialmente en formas infantiles y juveniles (21, 22). Aunque todavía no se ha encontrado el papel patogénico de estos anticuerpos, su prevalencia podría ser más sensible y específica para el síndrome de Sjögren que los anticuerpos anti Ro y/o anti La (23). Las aquoporinas (AQP) son una familia de canales proteínicos de membrana cuya función es el transporte de agua. La AQP5 fue identificada en glándulas submandibulares de rata, y está presente en glándula lagrimal y pulmón, indicando su función en la generación de saliva, lágrima y secreciones pulmonares (24). Se ha demostrado una distribución anormal de la AQP5 en las células acinares de pacientes con SS, respecto a otras entidades como sialoadenitis no específica, sarcoidosis, y ojo seco no autoinmune, en los que la AQP5 tiene una distribución similar a la población control. Al parecer existiría un defecto en el tráfico de la proteína, mas que en su síntesis, puesto que la cuantificación de AQP5 en glándula lagrimal fue similar en SS y controles (25-27).

1.2. Manifestaciones clínicas

Si bien la sequedad ocular y bucal son los síntomas más frecuentes en el SS, las manifestaciones clínicas que pueden aparecer en el curso evolutivo de este síndrome son múltiples. En la gran mayoría de casos la infiltración linfocitaria queda confinada al tejido

glandular salival y lagrimal, pero en ocasiones puede extenderse a localizaciones extraglandulares.

Los síntomas relacionados con la xerostomía suelen iniciarse de forma insidiosa (Tabla 2). Según el grado de intensidad de afección, el paciente puede presentar dificultad para hablar y para comer (especialmente alimentos sólidos) que puede llevar a pérdida de peso, halitosis y alteración del sabor de los alimentos, disestesias y sensación de ardor o quemazón bucal y labial, e intolerancia para alimentos ácidos. En casos graves el paciente suele llevar consigo una botella de agua para el alivio sintomático rápido. Con la hiposecreción salival se pierde el efecto tampón de la saliva y se incrementa la aparición de caries por el predominio de flora favorecedora de la lesión dental (*Streptococcus mutans*), que puede agravarse con la presencia de enfermedad periodontal asociada. La hiposecreción salival conduce también al aumento de infecciones bucales, especialmente por *Candida albicans* (28). En los pacientes con SS, la prevalencia de candidiasis oral alcanza el 70%. Se manifiesta con síntomas de ardor y quemazón bucal e intolerancia a alimentos ácidos y picantes, presentando en algunos pacientes con queilitis angular.

Tabla 2. Síntomas sugestivos de la existencia de sequedad oral

Síntomas sugestivos de la existencia de sequedad oral
Sensación de boca seca
Dificultad para hablar
Dificultad para comer (pérdida de peso)
Halitosis
Alteración del sabor de los alimentos
Disestesias
Sensación de ardor o quemazón bucal y labial
“Boqueras”
Intolerancia para alimentos ácidos y picantes
Múltiples caries
Enfermedad periodontal grave
Candidiasis oral

La sequedad ocular (xeroftalmia) aparece en más del 90% de los pacientes y es la manifestación clínica más frecuente del SS. Está causada por una reducción en el componente acuoso de las lágrimas. Los síntomas se presentan de forma insidiosa a lo largo de años refiriendo una sensación constante de tener arena o tierra en lo ojos (Tabla 3).

Tabla 3. Síntomas sugestivos de la existencia de sequedad ocular

Síntomas sugestivos de la existencia de sequedad ocular
Sensación de tener arenilla o tierra
Falta de lagrimeo
Sensación de fatiga visual
Parpadeo excesivo
Presencia de “legaños”
Disminución leve de agudeza visual
Hipersensibilidad a la luz
Deslumbramiento superior al habitual
Úlceras corneales
Síntomas de intolerancia a las lentes de contacto

Las molestias son más intensas por la mañana al despertarse, ya que durante la fase de sueño la renovación de la lágrima es nula. También al finalizar el día los síntomas se agudizan induciendo además una sensación de fatiga visual. La presencia de “legaños” se evidencia por las mañanas. Un hallazgo paradójico en pacientes incluso con sequedad ocular severa es que conservan la capacidad para llorar. La disminución de agudeza visual relatada por los pacientes suele ser leve y presenta la curiosidad de que mejora con el parpadeo. El síndrome de ojo seco también induce una hipersensibilidad a la luz y un deslumbramiento superior al habitual. Relatan no poder prescindir de las gafas de sol al salir a la calle, debido a la irritación permanente de las terminaciones nerviosas del epitelio corneal. Cuando la fotofobia es tan intensa que dificulta o imposibilita la apertura palpebral

o bien existe dolor, debemos sospechar la aparición de úlceras corneales. Finalmente, la disminución de la formación de la película lagrimal se hace evidente en los usuarios de lentes de contacto por empezar a presentar síntomas de intolerancia a las mismas.

La sequedad de otras mucosas ocurre en la práctica totalidad de los pacientes a nivel de la faringe, además de la boca. Aunque está presente en muchos, la lesión es leve y tiene poca importancia clínica en la mayoría de los casos. La sintomatología más frecuente que pueden presentar los pacientes son el prurito y la sensación de cuerpo extraño faríngeo secundaria a la sequedad de la mucosa faringolaríngea. Estos síntomas provocan frecuentemente carraspeo y tos seca. La sequedad faríngea provoca también problemas de disfagia que aparece aproximadamente en el 30% de los pacientes. A nivel laríngeo, el SS puede progresar hacia la laringitis crónica en la cual la mucosa laríngea está persistentemente seca y consecuentemente lleva a la atrofia. También es más frecuente la aparición de reflujo laringotraqueal y esofagitis crónica. (29). La afección de otras mucosas origina una amplia variedad de manifestaciones clínicas: síntomas atribuibles a la sequedad de la mucosa respiratoria (sequedad nasal, epístaxis o tos irritativa), sequedad cutánea (xerosis) secundaria a la disminución en la producción de sudor por la infiltración de las glándulas exocrinas, con prurito de predominio en extremidades inferiores, sequedad y caída del cabello, y sequedad vulvovaginal con prurito vaginal y dispareunia en las mujeres afectadas.

En relación a la afección musculoesquelética, las manifestaciones articulares más frecuentes son las poliartralgias, presentes hasta casi en el 50% de los pacientes según grandes series publicadas en la literatura (2), aunque se puede observar poliartritis no erosiva o bien una oligoartritis persistente. Las articulaciones más frecuentemente afectadas son las rodillas, las metacarpofalángicas y las interfalángicas proximales de forma simétrica e intermitente. Los síntomas articulares pueden preceder, coincidir o

aparecer durante el transcurso de la enfermedad y no parece existir asociación entre las manifestaciones articulares y el resto de alteraciones clínicas o inmunológicas. También con mucha frecuencia el paciente con SS presenta dolores generalizados y FM asociada.

La frecuencia de la afección muscular oscila entre el 0-9%, siendo las mialgias el síntoma más frecuente. Como procesos asociados que induzcan afección muscular en un paciente con SS destacan la asociación con una miopatía inflamatoria, miositis de causa farmacológica o miopatía con cuerpos de inclusión (IBM). Otros procesos como la miositis focal, granulomatosa o vasculítica suelen cursar de manera silente. El Papel de la biopsia es controvertido. Un estudio (30) ha mostrado una pobre correlación entre clínica y biopsia muscular, ya que la mitad de los pacientes con miositis histológica estaban asintomáticos, mientras que otros pacientes con clínica compatible con miositis presentaban una biopsia muscular normal.

Las manifestaciones cutáneas del SS incluyen púrpura, eritema anular, erupciones similares al eritema multiforme, liquen plano, eritema nodoso, fenómeno de Raynaud o xerosis, entre otras. Las lesiones cutáneas del SS, especialmente la púrpura y el eritema anular, se asocian a la presencia de anti-Ro/SSA y anti-La/SSB. El eritema anular presenta forma policíclica y geográfica, color rojo aclarándose en el centro, y fotosensibilidad, con un aspecto indistinguible del LECS y presencia en todos los casos de anticuerpos anti-Ro/SS-A. Por otra parte, las mujeres con SS pueden tener hijos con lupus eritematoso neonatal, detectándose en todos ellos la presencia de anticuerpos anti-Ro/SS-A.

La manifestación más frecuente de vasculitis cutánea en el SS primario es la púrpura palpable, generalmente en las extremidades inferiores. La segunda afección cutánea por frecuencia es la urticaria-vasculitis. De forma característica, estas lesiones eritematosas generalmente persisten más de 24 horas, a diferencia de la urticaria clásica cuya duración es menor de 4-6 horas, generalmente no son pruriginosas, aunque pueden

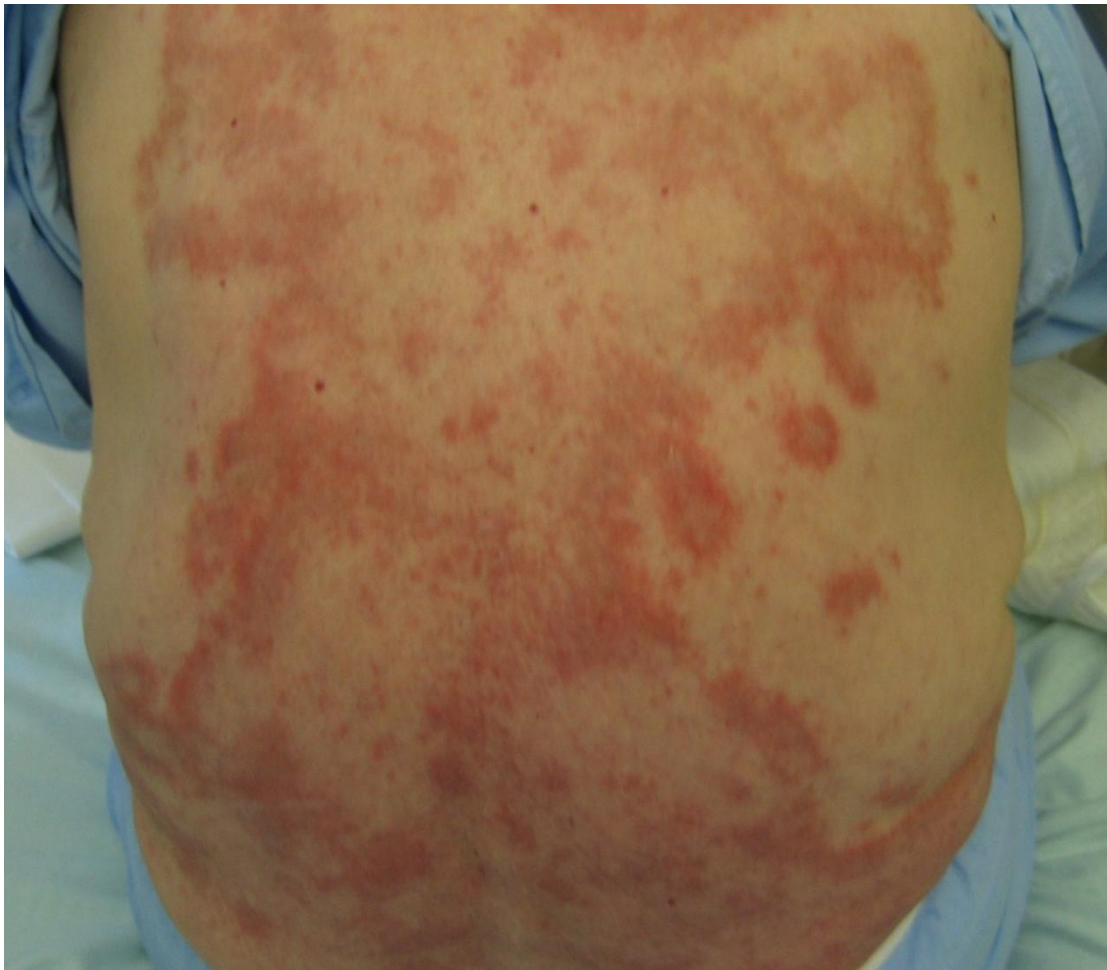
producir una sensación de “quemazón”. El desarrollo de vasculitis cutánea puede tener importantes implicaciones pronósticas, así los pacientes con SS y vasculitis cutánea presentan con mayor frecuencia manifestaciones extraglandulares, incluido linfoma. (31).

La crioglobulinemia es la causa más frecuente de vasculitis cutánea en el SS primario. Otras manifestaciones cutáneas incluyen máculas eritematosas y lesiones papulares. Menos frecuentemente se observan nódulos subcutáneos, infartos digitales, úlceras y gangrena. El substrato histológico es una vasculitis leucocitoclástica, aunque se han descrito casos de vasculitis necrotizante de mediano vaso (32).

El fenómeno de Raynaud se observa en el 20% de casos, y su evolución suele ser benigna, produciendo raramente secuelas vasculares importantes (33). Puede asociarse a fibrosis pulmonar, artritis, vasculitis y anticuerpos antinucleares (ANA).

Se han descrito otras lesiones cutáneas como el eritema anular (Figura 2), la paniculitis, el eritema nodoso, el síndrome de Sweet o el liquen plano (32).

Figura 2. Eritema anular en paciente con SS primario



En relación a la afección pulmonar, la disfunción y la atrofia de las glándulas mucosas que recubren el árbol traqueobronquial originan una disminución de la secreción mucosa, con aumento de su viscosidad y defectos en el aclaramiento mucociliar. La principal consecuencia es la formación de tapones de moco en los bronquios, que ocasionan sobreinfecciones posteriores, y la disminución del surfactante alveolar con producción de atelectasias laminares. Se considera la denominada “bronquitis sicca” la principal afección respiratoria del paciente con SS, y que suele manifestarse como una enfermedad pulmonar de pequeñas vías aéreas. En los pacientes con afección pulmonar,

las bronquiectasias son frecuentes: hasta en el 34% de 120 pacientes con SS a los que se les realizó un TAC pulmonar por sospecha de afección a ese nivel, todas eran de tipo cilíndricas y en más de un 70% localizada en lóbulos inferiores. Estos pacientes son característicamente de edad más avanzada, con mayor frecuencia presentan hernia de hiato y un patrón inmunológico específico (baja frecuencia de anti Ro/SS-A y alta frecuencia de anti músculo liso) y durante el seguimiento una frecuencia mucho mayor de infecciones respiratorias y neumonía. (34). Los estudios sobre funcionalismo pulmonar muestran resultados dispares. La presencia de una hipersensibilidad o hiperreactividad bronquial se ha descrito en el 42-60% de los pacientes con SS, mientras que la afección obstructiva varía desde la ausencia hasta el 50% (35). Se han realizado pocos estudios prospectivos, con resultados contradictorios, aunque la mayoría (36-38) no encontró ningún cambio significativo en el funcionalismo respiratorio en pacientes seguidos entre 2 y 10 años. En otros estudios no se detectaron diferencias significativas en la DLCO entre pacientes con SS primario y controles. Los resultados de estos estudios deben ser interpretados con cautela, debido a que la gran mayoría se han realizado en series pequeñas de pacientes, posiblemente con una gran heterogeneidad en sus patologías pulmonares (35).

La afección pulmonar intersticial puede observarse en el 5-10% de pacientes. La forma más frecuente es la neumonitis intersticial linfocítica. Su historia natural es variable, aunque estudios de seguimiento durante 10 años sugieren un curso más benigno que la esclerodermia. (37). Hation et al (39) realizaron lavado broncoalveolar (LBA) a pacientes con SS primario y SSS (con o sin síntomas respiratorios), demostrando que hasta el 50% de los pacientes con SS primario asintomáticos y sin alteraciones radiológicas de enfermedad pulmonar tenía un LBA anormal (de predominio linfocítico en un 69% de casos).

La afección pleural no se considera como una manifestación extraglandular típica del SS primario, más en relación con una enfermedad autoinmune sistémica asociada (especialmente LES) o con neumonías recurrentes y atelectasias. Sin embargo se han descrito casos aislados en los que la afección pleural ha constituido la primera manifestación de un SS primario, excluyéndose otras enfermedades autoinmunes de base (40). La hipertensión pulmonar constituye una manifestación poco frecuente del SS (41), y se han descrito en la literatura varios casos aislados sin que exista una enfermedad pulmonar de base. En la mayoría de estos casos el curso de la enfermedad acostumbra a ser fatal. La bronquiolitis obliterante con o sin neumonía organizada (42), es también una manifestación muy poco frecuente del SS. Se ha descrito también la asociación excepcional con amiloidosis pulmonar (43) y “shrinking lung” (44).

La afección cardíaca en el SS es poco frecuente. Mediante ecocardiografía puede detectarse derrame pericárdico moderado hasta en un 30% de casos, generalmente asintomático y sin repercusión hemodinámica. Gyöngyösi et al (45) encontraron un solo caso de pericarditis aguda exudativa en un total de 64 pacientes, mientras que se observaron engrosamientos ecogénicos del pericardio en 21 enfermos (33%), todos ellos asintomáticos. Rantapää-Dahlqvist et al (46) en 1993 informa en una serie de 27 enfermos consecutivos con SS y examen clínico cardiológico, la presencia de datos ecocardiográficos de pericarditis en 9 de ellos (33%), de los que 4 habían presentado síntomas torácicos. Dada la escasa frecuencia de derrame pericárdico en el SS primario, su presencia obliga a descartar la presencia de otras enfermedades autoinmunes o neoplásicas asociadas. Un reciente estudio muestra una mayor frecuencia de afección valvular frente a un grupo control, siendo la alteración más frecuente la regurgitación mitral (47).

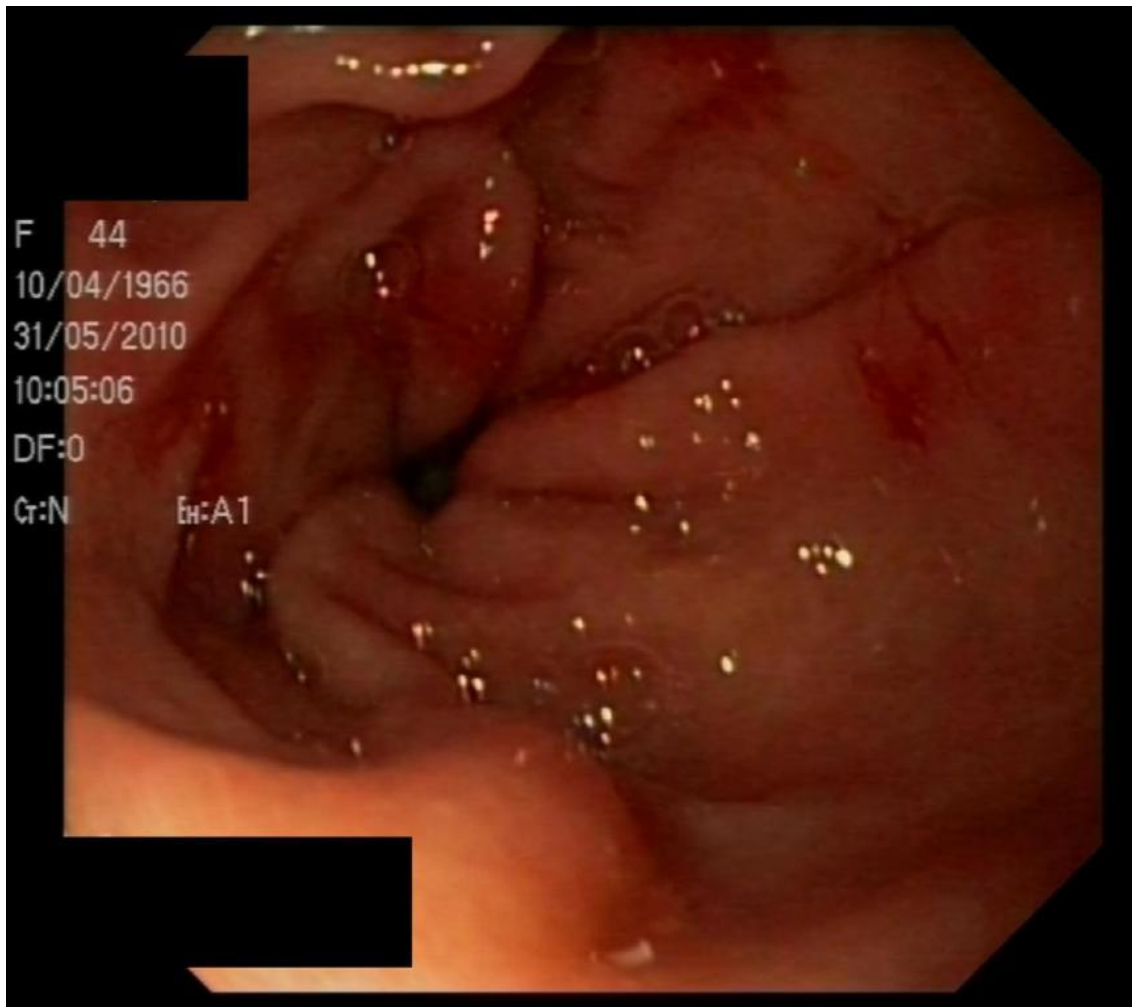
Asimismo, como consecuencia de la fibrosis pulmonar puede producirse "cor pulmonale" crónico. Es excepcional la presencia de miocarditis (48). En 1998,

Andonopoulos et al (49) describieron en el 70% de una pequeña serie de pacientes la alteración en diversas pruebas cardiovasculares, aunque estudios posteriores no han confirmado esta elevada proporción (50, 51).

El tubo digestivo está cubierto por una mucosa con múltiples glándulas exocrinas cuya lesión puede originar diversas manifestaciones clínicas. La incidencia real de afección esofágica en el SS no se conoce, aunque probablemente sea mayor de lo que la clínica indica. La disfagia, definida como una dificultad en la deglución, es frecuente en pacientes con SS primario, y suele estar relacionada con la existencia de una xerostomía severa, aunque en ocasiones también puede ser indicativa de una afección intrínseca del esófago. Cuando existe una disfagia por afección esofágica en un paciente con SS, suele estar relacionada con alteraciones de la motilidad del esófago en relación a la coexistencia de una esclerodermia, aunque las formas primarias del SS también pueden presentar alteraciones de la motilidad esofágica. Tsianos et al detectaron alteraciones de la motilidad esofágica en el 75% de los pacientes con SS primario (52). Un estudio manométrico realizado en pacientes con SS primario, demostró que un 11% de ellos presentaban una afección del tramo proximal y un 22% del tramo distal (53). Se han descrito casos de acalasia y membranas esofágicas en pacientes con SS primario (54).

Los estudios por fibrogastroscoopia revelan con relativa frecuencia la presencia de gastritis (Figura 3), su estudio histológico muestra una gastritis atrófica con infiltrado predominante de linfocitos T CD4 positivos. A pesar de la existencia de una gastritis crónica, la anemia perniciosa ocurre sólo en el 3% de los casos, aunque un importante número de pacientes con SS primario presentan anticuerpos anti célula parietal. Las lesiones más comúnmente descritas son la gastritis crónica atrófica (55), sin anemia perniciosa asociada y el linfoma gástrico (56).

Figura 3. Gastritis en fibrogastroscopia de paciente con SS primario



La afección intestinal en el SS no ha sido bien definida y se han comunicado algunos casos de malabsorción y asociación con enfermedad celíaca. Un estudio de 111 pacientes con SS confirmó una enfermedad celíaca histológicamente en 5 pacientes, proporción que es unas 10 veces superior a la de la población general europea (57). El intestino delgado y el colon pueden presentar infiltración inflamatoria.

No se conoce con exactitud la prevalencia de enfermedad pancreática en pacientes con SS. Aunque cerca del 50% de pacientes con SS puede presentar insuficiencia pancreática exocrina, la mayoría están asintomáticos. Los signos y síntomas, caso de

existir, siempre estarán circunscritos al páncreas exocrino. No existe dolor abdominal, exceptuando los raros casos de vasculitis pancreática asociada, y la esteatorrea no suele estar presente. En ocasiones las determinaciones séricas de enzimas pancreáticas pueden ayudar a sospechar una afección pancreática incipiente (58-60), que puede manifestarse como una pancreatitis aguda o una pancreatitis crónica subclínica (61,62). Puede presentarse tanto en las formas primarias como secundarias del SS y las manifestaciones clínicas típicas de afección pancreática son poco frecuentes y no siempre se acompañan de insuficiencia pancreática exocrina. Los porcentajes varían según las técnicas utilizadas para el estudio de la función exocrina pancreática, siendo las alteraciones más comúnmente descritas inicialmente una disminución del volumen de secreción pancreática, utilizando la prueba de estimulación con secretina, o el test secretina-pancreozimina (63).

Cuando se detecta alteración clínica o biológica hepática en pacientes con SS debe analizarse si existe alguna otra enfermedad asociada, en primer lugar la infección por el virus de la hepatitis C, que podría afectar, según el área geográfica, al 5-10% de pacientes diagnosticados de SS “primario”.

La enfermedad hepática más comúnmente asociada al SS es la cirrosis biliar primaria (CBP), que se caracteriza por un infiltrado linfocitario en los espacios porta, alrededor de los conductos biliares lesionados, y una obstrucción fibrosa de los conductos biliares intrahepáticos. En más del 90% de los pacientes se detectan anticuerpos antimitocondriales (AMA). El síntoma inicial suele ser el prurito, desarrollándose ictericia a lo largo de meses o años. La CBP se asocia al SS con una incidencia muy alta, incluso superior a la conocida asociación del SS con la AR. Diversos estudios indican que entre un 40 y un 75% de pacientes con CBP presentan un SS asociado (64-66).

La clínica y el perfil serológico de los pacientes con SS y afección hepática, una vez excluida la CBP y la infección por VHC, suele ser parecida a la hepatitis autoinmune

tipo 1 (67, 68). No se conoce la frecuencia de asociación de la hepatitis autoinmune con el SS, pero probablemente sea muy inferior a la descrita en la CBP, ya que las descripciones sobre hepatitis autoinmune y SS son excepcionales, aunque su identificación es importante dado el efecto beneficioso del tratamiento con glucocorticoides (69).

La colangitis autoinmune (CA) se caracteriza por presentar datos clínicos y de laboratorio de colestasis en presencia de AMA negativos y ANA positivos. Las características histológicas e inmunohistoquímicas son muy parecidas a las de la CBP y se ha sugerido que la CA sería un subgrupo de CBP con AMA negativos. La colangitis esclerosante primaria es un proceso inflamatorio, esclerosante y obliterante que puede afectar a los conductos biliares extra o intrahepáticos. Se asocia en un 70% con enfermedad inflamatoria intestinal, fundamentalmente colitis ulcerosa, aunque se ha descrito la asociación de colangitis esclerosante, pancreatitis crónica y SS (70). Los pacientes con SS primario pueden presentar de forma excepcional, otros tipos de hepatopatías, como atrofia lobar hepática e hiperplasia nodular regenerativa (71).

La incidencia de afección renal varía según los distintos autores, desde el 18.4% al 67% (72,73). De todas formas, una serie reciente que incluye más de 1000 pacientes muestra una prevalencia del 5% (2). La alteración más frecuentemente descrita es la nefritis intersticial (74) seguido de la glomerulonefritis (75).

La afección tubulointersticial suele manifestarse como una acidosis tubular renal distal (ATRd), y se presenta la mayoría de las veces sin manifestaciones clínicas evidentes (76), aunque puede incrementar el riesgo de desarrollar litiasis renal y de forma excepcional nefrocalcinosis (77). En series más recientes, se describe un 11-33% de ATRd, siendo la forma incompleta el tipo de presentación más frecuente (78,79). En la mayoría de pacientes, la acidosis solo se manifiesta después de la sobrecarga con cloruro amónico (80). La acidosis renal tubular proximal (tipoII), con o sin las manifestaciones del

síndrome de Fanconi (glucosuria, aminoaciduria, fosfaturia y uricosuria) es infrecuente en pacientes con SS primario.

La glomerulonefritis (GNF) en pacientes con SS primario obliga a descartar, en primer lugar, otras causas de GNF. Las lesiones más habitualmente observadas son la GNF mesangial, la GNF membranoproliferativa y la GNF membranosa (81,82). En el trabajo de Goules y cols (83) se analizan las biopsias renales de 20 pacientes con SS, y se observó glomerulonefritis mesangial en 5 casos, caracterizada clínicamente por discreta hematuria, proteinuria, hipertensión e insuficiencia renal moderada, y glomerulonefritis membranoproliferativa en otros 4, con una combinación variable de síndrome nefrítico y nefrótico. Ocho de los pacientes presentaron crioglobulinemia mixta.

Diversos estudios realizados en los años 80 y 90 detectaron una prevalencia de afección tiroidea en pacientes con SS entre el 14% y el 45% (84-88). En un estudio reciente de casos y controles (89), se analizaron 160 pacientes con SS primario y se detectó enfermedad tiroidea en el 36% de pacientes. Se hizo el diagnóstico de enfermedad tiroidea autoinmune en el 20% y de enfermedad tiroidea no autoinmune, principalmente hipotiroidismo, en el 16%. Sin embargo, esta prevalencia no fue significativamente mayor que en el grupo control de igual edad y sexo.

La enfermedad tiroidea autoinmune se observa en alrededor del 20% de pacientes con SS primario, los anticuerpos antitiroglobulina (anti-Tg) y antiperoxidasa tiroidea (anti-TPO) se presentan hasta en el 25% de pacientes. El perfil clínico en más de la mitad de los pacientes con SS primario y afección tiroidea es generalmente un hipotiroidismo subclínico con elevación temprana de TSH. El hipertiroidismo autoinmune ha sido descrito en forma excepcional en pacientes con SS primario (87,89).

La afección del oído en las enfermedades autoinmunes no es infrecuente y en el SS está descrita tanto en la afección primaria como la que se encuentra asociado a otras

enfermedades autoinmunes. Cada una de las estructuras anatómicas del oído (interno, medio y externo) puede afectarse. Ello puede traducirse en síntomas como otalgia, acúfenos, vértigo e hipoacusia, y en signos como sequedad de la piel del conducto auditivo, cera seca y ocupación del oído medio por mal funcionamiento de la trompa de Eustaquio (90).

La hipoacusia que se puede observar en estos pacientes puede ser neurosensorial, de transmisión o una combinación de ambas. La hipoacusia y los acúfenos pueden aparecer aproximadamente en el 25 % de los enfermos, presentándose de forma súbita en algunos de ellos. Hasta la fecha, cinco trabajos han analizado la existencia de hipoacusia neurosensorial en pacientes con SS. De los 154 pacientes estudiados en total, se detectó hipoacusia en 34 (22%), aunque los porcentajes oscilan de forma importante entre el 5% y el 46%. Respecto a los parámetros inmunológicos, Tumiatte et al (91) observó una mayor presencia de anticuerpos anticardiolipina, aunque dicha asociación no ha sido corroborada por trabajos más recientes (92).

En el área nasosinusal la clínica principal es la sensación de sequedad y la formación de costras de moco que padece aproximadamente la sexta parte de los pacientes. La sequedad y atrofia de la mucosa nasal puede explicar la frecuente aparición de epistaxis que se presenta, según las series, entre el 21 y el 35% de los pacientes diagnosticados con el SS. Otra clínica frecuente que se observa en los pacientes con el SS son las alteraciones del gusto y del olfato (90).

La cistitis intersticial es una de las manifestaciones probablemente más infradiagnosticadas en el SS primario. Se trata de un trastorno vesical crónico y grave que produce polaquiuria, nicturia y dolor suprapúbico. Suele afectar a mujeres, los urocultivos son siempre negativos y no responde a tratamiento antibiótico. La frecuencia de esta enfermedad fue evaluada en un estudio de 870 mujeres finlandesas con SS frente a 1304

controles. La presencia de estos síntomas urinarios fue veinte veces superior en aquellas con SS (4% versus 0.2% en la población control) (93).

La complicación más grave del SS es el desarrollo de procesos linfoproliferativos. La primera descripción de un linfoma no Hodgkin en un paciente con SS se realizó en 1951. Desde entonces, la mayoría de procesos linfoproliferativos descritos son linfomas no hodgkinianos (LNH) de tipo B, aunque también se han descrito otros procesos hematológicos como linfoma de Hodgkin, linfomas de estirpe T, mielomas y leucemias. La localización de los linfomas puede ser difusa o bien extranodal primaria, pudiendo aparecer en grandes órganos (riñón, hígado, estómago) o bien, con más frecuencia, en las propias glándulas salivales (parótida) o lagrimales (Tabla 4).

Tabla 4. Afección extranodal en pacientes con SS primario y linfoma de células B

Localización	Casos publicados (n)
Glándula salival	95
Pulmón	23
Estómago	20
Glándula mamaria	6
Timo	6
Orbita	6
Boca, garganta	5
Bazo	4
Glándula lacrimal	4
Riñón	3
Tiroides	3
Hígado	3
Piel	3
Intestino delgado	2
Órganos genitales internos	2
Intestino grueso (ciego)	1
Hueso	1

La incidencia de síndromes linfoproliferativos malignos en el SS es la más elevada entre las enfermedades autoinmunes (94) e incluso se le ha llegado a considerar como una enfermedad a medio camino de la autoinmunidad y la proliferación linfoide maligna. En 1978, Kassan et al (95) encontraron que el riesgo de aparición alcanzaba los 6.4 casos por 1000 habitantes por año (44 veces más que la población general). Desde entonces, la mayoría de los estudios que han analizado retrospectivamente la incidencia de linfoma en pacientes con SS, encuentran porcentajes entre el 1-10% (96). La diferencia entre las cifras obtenidas se debe, por un lado, a los distintos criterios diagnósticos del SS, y por otro, al tiempo de seguimiento de la enfermedad. La proliferación monoclonal de células B precede a la aparición clínica de linfoma. En una serie de 237 pacientes, se encontró un pico monoclonal en sangre en un 16 y un 46 por ciento de pacientes con SS primario y SS asociado a hepatitis C respectivamente (97). Sólo un estudio ha analizado prospectivamente la aparición de linfoma, que fue del 7% a los 5 años (98).

Se han descrito en la literatura varios subtipos histológicos de linfomas B en pacientes con SS (96). El linfoma más frecuente de linfocitos B descrito en pacientes con SS es el linfoma de linfocitos B de zona marginal (MZL), que incluye el linfoma de bajo grado de linfocitos B tipo MALT y el linfoma de células monocitoides B. Otros procesos hematológicos descritos son el linfoma no Hodgkin, el mieloma múltiple, la macroglobulinemia de Waldenström, leucemia linfocítica crónica, linfomas de linfocitos T y linfadenopatía angioinmunoblástica (96).

La posible aparición de linfoma en cualquier lugar del organismo donde exista tejido linfoide origina una gran variedad de cuadros clínicos de presentación en el paciente con SS. Los sitios más frecuentes son las glándulas salivales y órganos parenquimatosos como pulmones o tubo digestivo (96,99). Se han descrito con menos frecuencia otras presentaciones clínicas como: insuficiencia renal hiperuricémica con hipercalcemia, clínica

neurológica (habitualmente en linfomas de alto grado), masas renales, testiculares u ováricas y, de forma excepcional, afección del timo, la piel o los anexos oculares.

El diagnóstico de linfoma, asociado o no a SS, debe fundamentarse siempre con una biopsia tisular, con preferencia de un ganglio linfático. Sólo así será posible obtener el diagnóstico de linfoma y el tipo histológico exacto. La morfología histológica sigue siendo el elemento fundamental para el diagnóstico, pero hoy en día, la inmunohistoquímica y la biología molecular tienen gran importancia en la tipificación de los síndromes linfoproliferativos. La mayoría de los linfomas de glándulas salivales son de bajo grado y son localizados, con una supervivencia que alcanza el 70-80% a los 5 años y del 40-50% a los 10 años. La localización y el tipo histológico son factores importantes a tener en cuenta en el manejo del linfoma extranodal del paciente con SS y, en general, los linfomas gastrointestinales y nasofaríngeos suelen ser más agresivos que los pulmonares, oculares o salivales.

Se han descrito varios factores predictores del desarrollo de linfoma: Cuatro estudios (Tabla 5) identifican la parotidomegalia como el principal factor clínico pronóstico asociado al desarrollo de linfoma (una lógica asociación ya que la mayoría de linfomas en el SS primario afectan a las glándulas parótidas). Los mismos estudios (Tabla 5) identifican adenopatías y esplenomegalia como factores pronóstico asociados al desarrollo de linfoma. También muestran la asociación de una de las manifestaciones extraglandulares más típicas del SS primario, la vasculitis cutánea, con el desarrollo de linfoma (100-102). En relación a los marcadores inmunológicos (Tabla 6): la detección de inmunoglobulinas monoclonales circulantes y el cambio en el tipo de cadena monoclonal a lo largo de la evolución (97), la hipocomplementemia, la crioglobulinemia y la disminución de linfocitos T CD4+ han sido descritos como los factores predictivos inmunológicos más importantes en el desarrollo de linfoproliferación.

Tabla 5. Factores predictores clínicos de linfoproliferación en pacientes con SS primario: razón de riesgo y significación estadística (entre paréntesis)

Factores	Kassan et al (95)	Valesini et al (298)	Sutcliffe et al.(178)	Skopouli et al (136)	Ioannidis et al (102)	Theander et al (100)	Brito-Zerón et al (299)
Artralgias	-	NE (<0.001)	-	-	-	-	-
Parotidomegalia	9.20 (0.01)	-	15.10 (0.01)	-	5.56 (0.002)	-	6.37 (<0.001)
Esplenomegalia	-	NE (<0.001)	-	-	-	-	-
Adenopatías	3.70 (0.040)	NE (0.006)	9.70 (0.030)	-	2.62 (0.023)	-	-
Úlceras cutáneas	-	-	21.70 (0.020)	-	-	-	-
Púrpura	-	-	-	16.30 (0.002)	5.05 (<0.001)	4.64 (0.017)	-

NE: razón de riesgo no especificado.

Tabla 6. Factores predictores inmunológicos de linfoproliferación en pacientes con SS primario: razón de riesgo y significación estadística (entre paréntesis)

Factores	Skopouli et al (136)	Pertovaara et al (300)	Ioannidis et al (102)	Ramos et al (301)	Theander et al (100)	Brito-Zerón et al (299)
↑IgM	-	NE (0.042)	-	-	-	-
Anti-Ro/SSA	-	-	3.17 (0.015)	-	-	-
Anti-La/SSB	-	-	2.47 (0.030)	-	-	-
↓C3	-	-	-	NE (0.017)	6.18 (0.009)	7.54 (0.05)
↓C4	7.50 (0.001)	-	3.11 (0.009)	NE (0.013)	9.49 (0.006)	-
Crioglobulinas	7.90 (0.001)	-	-	-	-	-
↓linfocitos CD4+	-	-	-	-	8.14 (0.002)	-

NE: razón de riesgo no especificado.

1.3. Diagnóstico de la enfermedad

Para el estudio de las glándulas salivales mayores, por un lado, puede analizarse la cantidad de flujo salival y su composición. El estudio del flujo salival basal y estimulado con pilocarpina refleja el estado funcional parotídeo, y se correlaciona con los resultados de la gammagrafía parotídea y la biopsia salival. Para el estudio de la estructura anatómica se pueden utilizar técnicas ecográficas, sialográficas o gammagráficas. La sialografía suele provocar incomodidad y se sustituye por la gammagrafía, que utiliza Tecnecio 99 y valora la captación y excreción del trazador, con unos criterios diagnósticos (Tabla 7). La ecografía de las glándulas parótidas y submandibulares muestra áreas hipoecoicas y diversos grados de desestructuración que podrían corresponder a focos de infiltración linfocitaria (103) Recientemente se ha propuesto el estudio parotídeo mediante resonancia magnética (104).

Tabla 7. Criterios gammagráficos de afección de las glándulas salivales

Grado	Interpretación
0	Normalidad
I	Retraso moderado en la incorporación con buena concentración Buena actividad oral
II	Retraso marcado en la incorporación y/o mala concentración Buena actividad oral
III	Ausencia de visualización glandular Actividad oral variable
IV	Ausencia de visualización glandular Actividad oral débil o nula

En relación al estudio de la función lagrimal, la atrofia glandular lagrimal origina disminución de la secreción lagrimal (hipolagrimación) y una lesión descamativa del epitelio conjuntival y corneal. Las pruebas diagnósticas estudian por un lado la secreción lagrimal y por otro el estado del epitelio corneal. Para la prueba de Schirmer se utiliza un papel de filtro de 35 mm de largo por 5 mm de ancho que se adapta al canto externo del párpado inferior. Se lee a los 5 minutos considerándose una prueba cuantitativa de hiposecreción basal cuando es inferior a los 5 mm. La tinción con rosa de Bengala es una prueba cualitativa que valora las alteraciones de la capa mucínica después de aplicar en la córnea un colorante (rosa de Bengala al 1%) en el fórnix conjuntival inferior.

La biopsia salival permite valorar la estructura glandular y la infiltración inflamatoria. El estudio de otras glándulas exocrinas ha revelado la similitud con los hallazgos de la biopsia salival. El infiltrado linfocitario está constituido por linfocitos T CD4 (45-55%), linfocitos T supresores/citotóxicos CD8 (10-20%) y linfocitos B (20-35%). Los infiltrados celulares se localizan principalmente en los ductus y aparentemente se extienden a los acini. La pérdida de los acini es la anormalidad parenquimatosa dominante y se asocia de manera significativa al tamaño de los focos infiltrativos. Los indicadores de actividad linfocitaria son: mayor tamaño o número de los infiltrados, aparición de centros germinales e infiltración de las vénulas postcapilares del endotelio. En las fases avanzadas hay atrofia y sustitución adiposa del parénquima glandular. La interpretación de la biopsia salival se realiza siguiendo los criterios propuestos por Chisholm y Mason (105). La gradación histológica del número y tamaño de los infiltrados linfocitarios de las glándulas salivales (“focus score”) es el principal marcador de la afección exocrina del SS.

La determinación de los anticuerpos antinucleares (ANA) suele ser el principal dato inmunológico a solicitar cuando se sospecha la existencia de una enfermedad autoinmune, y su positividad forma parte de los criterios diagnósticos tanto del LES como

del SS primario. La positividad de los ANA en pacientes con SS primario suele ser superior al 80% (2), aunque los trabajos publicados respecto a su asociación con manifestaciones clínicas son escasos. Nuestro grupo (106) no encontró relación estadísticamente significativa con ninguna manifestación clínica y sí con la presencia de anticuerpos anti-Ro/SS-A y anti-La/SS-B. En pacientes con títulos elevados de ANA y negatividad para anti-Ro/La, hemos detectado (107) su asociación con una mayor frecuencia de afección pulmonar y fenómeno de Raynaud.

El factor reumatoide (FR) es una inmunoglobulina IgM dirigida contra la fracción Fc de inmunoglobulinas IgG autólogas circulantes. En la mayoría de estudios realizados en pacientes con SS primario se demuestra una positividad para el FR en un porcentaje elevado de pacientes (2), cercana al 50%. Son pocos los trabajos que analizan la relación entre la presencia de FR y manifestaciones clínicas e inmunológicas del SS primario. En un estudio (107) se ha encontrado una prevalencia del 38%, destacando una relación estadísticamente significativa con la presencia de afección articular, vasculitis cutánea y positividad para anticuerpos anti-Ro/SS-A y anti-La/SS-B. Es posible que en algunos de los pacientes con SS primario la detección de FR esté en relación con la presencia de crioglobulinemia, reflejando la actividad de tipo FR que poseen dichas crioglobulinas.

Los anticuerpos contra el antígeno Ro/SS-A se describieron por primera vez en 1962 en el suero de pacientes con SS primario. Se consideran los autoanticuerpos con una mayor especificidad para el diagnóstico del SS primario, aunque aparezcan en porcentajes variables (30-70%, según técnica empleada y cohorte estudiada). Por otra parte, existe una clara relación entre la existencia de anticuerpos anti-Ro/SS-A maternos y bloqueo cardíaco congénito (108). El primer dato sugestivo de SS primario en mujeres Ro positivas asintomáticas puede ser el nacimiento de un niño con bloqueo cardíaco congénito, ya que el 60% de las madres están asintomáticas en el momento del nacimiento. También se ha

descrito la asociación de miositis y positividad para anticuerpos anti-Ro/SS-A en pacientes con SS primario. Finalmente, se han descrito otras asociaciones, y Alexander et al (109) describen una mayor prevalencia de parotidomegalia y linfadenopatía en pacientes con SS primario y anticuerpos anti-Ro/SS-A. También se ha descrito una mayor prevalencia de anti-Ro/SS-A en aquellos pacientes con un inicio temprano de la enfermedad (110). Clásicamente se ha asociado la presencia de anticuerpos anti-Ro/SS-A con la existencia de anemia (109, 111), leucopenia (109, 111-114), linfopenia (113-115) y plaquetopenia (111, 115). Recientemente se ha corroborado la asociación con leucopenia en un análisis estadístico multivariado (31). Por otra parte, diversos autores han asociado la existencia de hipergammaglobulinemia con anticuerpos anti-Ro/SS-A positivos (109, 111).

Por otra parte, diversos estudios han analizado la relación entre anti-La/SS-B y manifestaciones clínicas del SS primario. Venables et al (117) encuentran asociación entre anti-La/SS-B, parotidomegalia y desarrollo de púrpura cutánea. Otros autores describen su asociación con leucopenia, linfopenia, hipergammaglobulinemia, FR, parotidomegalia y vasculitis (111), y se han encontrado en pacientes con anti-La/SS-B una mayor afección articular, fenómeno de Raynaud, vasculitis cutánea, afección tiroidea y positividad para ANA, FR y anti-Ro/SS-A, además de una relación con la existencia de linfopenia y trombocitopenia (31).

Los anticuerpos anti-DNA nativo y los anti-Sm constituyen uno de los criterios diagnósticos de LES, y no suelen detectarse en pacientes con SS primario. Estudios recientes describen que la existencia de títulos elevados de anti-DNA en pacientes con SS primario sugiere una posible evolución a LES (118,119). Respecto a los anti-RNP, se han descrito prevalencias que oscilan entre el 8 y el 28% de casos, aunque probablemente se incluyan tanto SS primario primarios como secundarios. Se ha descrito de manera aislada la positividad de anticuerpos anticentrómero (ACA) en pacientes con SS primario, y es

posible que su detección pueda representar un dato inicial de posible evolución a ES limitada. Es aconsejable detectar los ACA en todo paciente con SS y Raynaud, especialmente en aquellos casos con ANA a títulos elevados con negatividad para Ro/La. Varios autores han analizado la prevalencia de anticuerpos antifosfolípidicos en pacientes con SS primario, encontrando una prevalencia que oscila entre el 2 y el 33%, aunque su presencia suele considerarse como un mero epifenómeno autoinmune sin repercusiones clínicas. La presencia de anticuerpos antimitocondriales (AMA) fue descrita por primera vez en 1965 en pacientes con cirrosis biliar primaria (CBP), en los que se detectan en un 95% de casos. El frecuente solapamiento entre la CBP y el SS primario motiva que la detección de AMA en un paciente con SS primario sugiera la existencia de una CBP asociada (120).

Las crioglobulinas son inmunoglobulinas circulantes que precipitan in vitro con el frío. Un estudio reciente (121) ha analizado la presencia de crioglobulinas en 115 pacientes con SS primario, encontrando una prevalencia del 16%, muy similar a la obtenida por Tzioufas et al (98) (19% en 103 pacientes). El papel de las crioglobulinas en el SS primario se centra en tres importantes aspectos: su clara relación con manifestaciones clínicas de tipo vasculítico, su asociación con el VHC (obliga a descartar dicha infección en todo paciente con SS primario y crioglobulinemia) y, finalmente, su carácter predictivo de posible desarrollo a linfoma. A pesar de que la hipocomplementemia es un dato inmunológico que con frecuencia presentan los pacientes con SS primario, su estudio en el SS primario ha sido escaso. Suele observarse un descenso del CH50, sobretudo a expensas del descenso de C4, siendo más raro el descenso de C3. Suele traducir la existencia de una crioglobulinemia asociada, y se ha demostrado que está relacionada con una mayor frecuencia de procesos linfoproliferativos y una mayor mortalidad en pacientes con SS primario.

Existe cierta controversia respecto a los criterios clasificatorios de SS, especialmente entre autores americanos y europeos, por lo que se han propuesto varias clasificaciones (122). En Europa suelen utilizarse los criterios propuestos en 1993 por el Grupo de Estudio de la Comunidad Europea para el SS, aunque recientemente se ha producido un consenso Europeo-Americano que modifica dichos criterios.

Los Criterios del Grupo de Estudio de la Comunidad Europea (CE) (123) son unos criterios realizados en base a un amplio número de pacientes y centros de diversos países europeos. Para el criterio histológico se utiliza la presencia de un foco como dato patológico, mientras en los de San Diego se requieren dos o más focos (124). La presencia de autoanticuerpos está incluida, pero sólo el 36% de los pacientes incluidos tenían anti-Ro positivos, mientras que con los criterios de San Diego lo tenían el 90% de los pacientes. Estudios posteriores demuestran que los criterios de la CE tienen una alta sensibilidad y una buena especificidad, en ocasiones superiores a los de San Diego o San Francisco (125).

En la actualidad se han aunado los criterios europeos y americanos (Tabla 8). El cambio más importante con respecto a los criterios europeos es que debería existir de forma imprescindible una biopsia de glándula salival patológica y/o anti-Ro/La positivos (126). De todas formas, la obligatoriedad de estos criterios debe ser tratada con cautela, debido a la gran heterogeneidad del SS en su presentación clínica. La biopsia salival es una prueba diagnóstica molesta para el paciente con sequedad oral, y en ocasiones puede no aportar el diagnóstico. Diversos autores han demostrado que la presencia de ciertos marcadores inmunológicos (IgG elevada, anti-Ro o La) pueden predecir un resultado positivo (127,128). Además, recientes estudios han demostrado alteraciones en la evaluación histológica en ciertos grupos de pacientes, como fumadores (129) o aquellos en tratamiento corticoideo (130). Respecto a la obligatoriedad de restringir el criterio

inmunológico a la presencia de Ro/La, es un hecho que elimina la posibilidad de diagnosticar de SS a ciertos subgrupos epidemiológicos que precisamente se caracterizan por una pobre expresión inmunológica, como los varones (127,131), ancianos (110, 132, 133) o pacientes con enfermedad limitada a las mucosas (107). Además, algunos pacientes pueden presentar anticuerpos anti-Ro/La no detectables por técnicas convencionales, como IgA anti-Ro/La (134), o incluso algún estudio ha demostrado la fluctuación de los niveles de los anticuerpos a lo largo de la evolución de la enfermedad. Posiblemente, los pacientes Ro/La positivos son el subgrupo de pacientes con una presentación más activa de la enfermedad. (135).

Tabla 8. Criterios clasificatorios americano-europeos de 2002

1. SÍNTOMAS ORALES (una respuesta positiva)
Sensación de boca seca por un período superior a tres meses.
Parotidomegalia recurrente.
Necesidad constante de beber líquidos.
2. SÍNTOMAS OCULARES (una respuesta positiva)
Sensación de ojos secos por un período superior a tres meses.
Sensación de arenilla ocular recurrente.
Utilizar lágrimas artificiales más de tres veces al día.
3. SIGNOS OCULARES (una prueba positiva)
Prueba de Schirmer inferior o igual a 5 mm a los 5 minutos.
Puntuación de 4 o más (escala de Bijsterveld) en la tinción con rosa de Bengala.
4. ALTERACIÓN GLÁNDULAS SALIVARES (una prueba positiva)
Gammagrafía parotídea con déficit de captación y/o excreción
Sialografía con alteraciones difusas ductales y acinares.
Flujo salival sin estimular de 1,5 ml o menos en 15 minutos.
5. HISTOPATOLOGÍA
Biopsia salival grado 3-4 de la clasificación de Chisholm y Mason.
6. INMUNOLOGÍA (una prueba positiva)
Anti-Ro/SS-A.
Anti-La/SS-B.

Se requiere la presencia de 4 de los 6 criterios, siendo obligatoria la inclusión de la biopsia salival o de los anticuerpos anti-Ro/La en los 4 criterios necesarios.

El carácter sindrómico del SS primario y su tendencia a la evolución crónica dificultan su diagnóstico en el momento puntual en el que visitamos al paciente, y el resultado de las distintas pruebas diagnósticas varía en función del tiempo de evolución del síndrome. Fundamentalmente, la estrategia diagnóstica se basa en el estudio de los componentes ocular y bucal. Ante la sospecha de un SS una estrategia diagnóstica adecuada sería practicar primero la tinción con rosa de bengala, posteriormente la gammagrafía salival y en último término la biopsia.

El diagnóstico diferencial debe realizarse con otras entidades que puedan infiltrar las glándulas salivales, fundamentalmente sarcoidosis, amiloidosis primaria y procesos linfoproliferativos (Tabla 9). Los pacientes con infecciones víricas crónicas, como la infección por el VIH-1 o el virus de la hepatitis C, pueden presentar un cuadro clínico, inmunológico e histológico similar. En los pacientes con VIH y síndrome seco, la infiltración linfocitaria de las glándulas salivales está compuesta por linfocitos CD8 positivos. En los pacientes VHC, se observa un patrón histológico muy similar, aunque a nivel inmunológico presentan negatividad de los anticuerpos anti-Ro/SS-A y anti-La/SS-B, así como una elevada frecuencia de crioglobulinas e hipocomplementemia.

Tabla 9. Enfermedades simuladoras de SS (otras causas de infiltración de las glándulas exocrinas)

Enfermedades simuladoras de SS
Sarcoidosis (infiltración por granulomas no caseificantes)
Tuberculosis, lepra (infiltración por granulomas caseificantes)
Amiloidosis (infiltración por amiloide)
Hipertrigliceridemia (infiltración por lípidos)
Linfoma (infiltración por células neoplásicas)
Enfermedad del injerto contra el huésped.

1.4. Pronóstico

La edad media de inicio de los síntomas oscila entre los 40 y los 50 años en la mayoría de los pacientes. El SS primario probablemente cursa de manera subclínica por largos períodos de tiempo y el diagnóstico puede retrasarse hasta 8-10 años, aunque en ocasiones las manifestaciones extraglandulares y los autoanticuerpos aparecen en el momento del diagnóstico (136). Un inicio temprano suele asociarse a una mayor presencia de ciertas manifestaciones extraglandulares y a la presencia de anticuerpos anti-Ro/SS-A y anti-La/SS-B. En algunos pacientes, la aparición de un SS, incluso con importante componente extraglandular, puede preceder en muchos años al diagnóstico de otra enfermedad autoinmune como el LES o la esclerosis sistémica.

Aunque la evolución del SS es variable, la mayoría de pacientes se estabilizan, algunos progresan a afección multiorgánica y sólo unos pocos (entre un 4 y un 5% en los estudios transversales) desarrollan un proceso linfoproliferativo. El pronóstico del SS secundario depende sobre todo de la enfermedad asociada. Dado que las manifestaciones de este síndrome pueden preceder a las de la enfermedad asociada, ante la aparición de un SS conviene esperar un tiempo prudencial antes de afirmar que es primario y emitir un pronóstico. Los estudios de mortalidad en el SS son escasos, y sólo muestran una mayor mortalidad frente a la población general si los pacientes presentan púrpura e hipocomplementemia (102) u otras enfermedades autoinmunes asociadas como la AR (137).

1.5. Tratamiento

El tratamiento es sintomático, y se basa en la sustitución de las secreciones ausentes, ya que no parece existir una terapia de fondo que altere el curso evolutivo de la enfermedad.

Para la xeroftalmia se deben utilizar lágrimas artificiales de 4 a 6 veces al día, o instilar colirios que contengan edoisisina o mucolíticos. Es útil utilizar gafas de goma con cámara cerrada para evitar la evaporación de la lágrima durante la noche. Para la xerostomía el paciente puede incrementar la ingesta de agua, o utilizar productos que simulen o estimulen la producción salival. Es aconsejable mantener en la boca alimentos ácidos no azucarados que incrementen la secreción de saliva (caramelos ácidos, zumo de limón) y evitar los fármacos anticolinérgicos. La higiene ocular y dental es imprescindible para evitar posibles complicaciones (infecciones, caries).

En el tratamiento de la xerostomía se puede utilizar saliva artificial y los que mantengan cierta función o reserva glandular, podrán beneficiarse del uso de sialogogos N-Acetilcisteína, Bromexina y Anetholetrithione y de esta forma obtener secreción de sustancias protectoras de la mucosa oral, como enzimas y anticuerpos presentes sólo en la saliva natural (138).

Recientemente se ha evaluado la eficacia de dos fármacos muscarínicos, la pilocarpina y la cevimelina. La pilocarpina es un agente parasimpático-mimético, con acción agonista de los receptores muscarínicos M3 de las glándulas salivales, con moderada acción beta-adrenérgica (M2), que estimula la secreción glandular exocrina. Para su difusión actual en el tratamiento de la xerostomía en pacientes con SS, han sido claves los estudios recientes de Vivino (139) y Papas (140), aleatorizados y controlados con placebo en 600 pacientes con SS, que demuestran la eficacia de la pilocarpina en el tratamiento de la xerostomía. Igualmente nuestro grupo (141) encontró una mejoría de los síntomas de sequedad, principalmente del área orofaríngea, en el 75% de 100 pacientes con SS primario tratados con Salagen® (pilocarpina). La mejoría de los síntomas fue inmediata y proporcional al incremento gradual de la dosis. Aunque la respuesta a la pilocarpina es individual y variable, la dosis utilizada es de 5 mg, de 3 a 4 veces al día. El

efecto aparece durante la primera hora, tras su administración oral y se mantiene alrededor de tres horas. Se aconseja mantener varias semanas el tratamiento antes de retirarlo por falta de eficacia. Los efectos secundarios, están en relación con su acción colinérgica, pueden aparecer en el 10%-30% de los pacientes, durante la primera hora tras su administración y son especialmente sudoración, escalofríos o náuseas, que desaparecen al disminuir la dosis. Ante una complicación o efecto secundario grave, se debe utilizar atropina subcutánea o intravenosa. Debe evitarse en pacientes con asma bronquial activo, iritis, glaucoma de ángulo estrecho y enfermedades cardíacas no controladas. Algunos pacientes, con la dosificación para alivio de la xerostomía, pueden notar también mejoría de la sequedad ocular e incluso cutánea, nasal y vaginal.

La cevimelina es un nuevo agonista muscarínico M3, que en trabajos experimentales ha mostrado una menor afinidad por el receptor muscarínico M2, presente en corazón y pulmón. Se han publicado recientemente dos estudios (142,143) con el mismo diseño (aleatorizados, a doble ciego) que comparan diversas dosis de cevimelina con la administración de placebo. La dosis mejor tolerada fue de una cápsula de 30 mg cada 8 horas. Esta dosificación provoca menor sudoración (16-18%) que la pilocarpina utilizada en comprimidos a dosis de 5 mg cada 6 horas, pero una mayor frecuencia de náuseas (16-21%) o diarrea (14-16%). Las contraindicaciones son las mismas que para la pilocarpina. Para el tratamiento de las complicaciones graves, se debe usar atropina de igual forma.

Respecto a la sequedad de otras mucosas, la xerosis cutánea mejora con el uso de cremas hidratantes y se recomienda utilizar protectores labiales. Respecto a la sequedad vaginal, debe vigilarse la aparición de infecciones como la candidiasis, tratar la dispareunia con cremas lubricantes y, en mujeres postmenopáusicas, utilizar corticoides tópicos.

En relación a los inmunodepresores, el arsenal terapéutico que se dispone para el tratamiento de las manifestaciones extraglandulares del SS es muy similar al utilizado en otras enfermedades autoinmunes como el LES, y se basa en la utilización de antiinflamatorios y antipalúdicos para el tratamiento de la afección articular y general, y el uso de corticoides e inmunosupresores para el tratamiento de las manifestaciones viscerales (144). El tratamiento con corticoides o inmunosupresores no ha demostrado ser útil para evitar la progresión del SS. Su empleo estaría solamente justificado en aquellos casos graves de afección sistémica en la que predominan los fenómenos vasculíticos y neurológicos, miopatías inflamatorias y en las fases iniciales de afección renal o pulmonar. En afecciones graves (glomerulonefritis proliferativa, alveolitis, polineuropatía progresiva, úlceras o isquemia cutánea) se deben utilizar fármacos inmunosupresores como la ciclofosfamida en "bolus" endovenosos o las gammaglobulinas. La hidroxicloroquina se ha utilizado con buenos resultados en la afección articular de los pacientes con SS.

En las últimas tres décadas, los enfoques terapéuticos en el SS primario se han basado en el uso de agentes sustitutivos para los síntomas de sequedad y en los glucocorticoides y agentes inmunosupresores para la afección extraglandular. La aparición de nuevos agentes inmunosupresores y terapias biológicas ha aumentado el arsenal terapéutico disponible en las situaciones más graves, pero su uso está bastante limitado por la falta de indicaciones específicas.

En un ensayo controlado con placebo (145) se evaluó infliximab en 103 pacientes y no encontró diferencias significativas en los objetivos primarios (mejoría > 30% en 2 de 3 escalas visuales analógicas -EVA- que miden dolor en las articulaciones, fatiga y sequedad) (17% vs 20 %, $p = 0,62$), tampoco se encontraron diferencias significativas en los principales objetivos secundarios (Tabla 10). A diferencia de un

estudio previo prospectivo en 16 pacientes que encontró mejoría significativa en los síntomas de sequedad, tanto subjetivos como objetivos (146).

En un ensayo controlado con placebo (147) se evaluó etanercept en 28 pacientes y no encontró diferencias significativas en los objetivos primarios ($> 20\%$ de mejora en los valores en 2 de 3 parámetros: orales, oculares y de laboratorio) (36% vs 21%, $p = 0.2$), tampoco se encontraron diferencias significativas para los principales objetivos secundarios. Resultados similares negativos fueron encontrados en un estudio prospectivo en 15 pacientes (148).

Dos ensayos controlados con placebo evaluaron el uso de rituximab (dos dosis de 1000 mg separadas 15 días) (Tabla 10). El primer ensayo de 48 semanas (149) incluyó a 30 pacientes con flujo salivar estimulado $\geq 0.15\text{ml/min}$ y logró el objetivo primario (mejora del flujo salivar estimulado) a las 12 semanas (0,87 frente a 0,28 ml / min en el grupo placebo, $p = 0,038$) pero no al final del estudio, sólo la EVA para el ojo seco mejoró significativamente a las 48 semanas (46 vs 76, $p < 0,05$), mientras que otros objetivos secundarios mejoraron en diferentes puntos de medición de tiempo, pero no a las 48 semanas. El segundo ensayo (150) incluyó 17 pacientes con una EVA basal para fatiga > 50 , no alcanzó el objetivo primario ($> 20\%$ de mejora en la puntuación de la EVA para fatiga con respecto a placebo) (87% vs 56%, $p = 0,36$). Los dos ensayos incluyeron una dosis pre-medicación de 100 mg de metilprednisolona y un ciclo corto (< 15 días) de altas dosis de prednisona oral en los brazos de rituximab y de placebo, medicación concomitante, como los agentes inmunosupresores se permitió sólo en el segundo ensayo (150). Dos estudios prospectivos encontraron mejorías significativas en los síntomas de ojo seco y síntomas generales en comparación con los valores basales (151, 152).

Un estudio prospectivo en 16 pacientes tratados con epratuzumab encontró mejoría significativa en la astenia y en las evaluaciones subjetivas médico/paciente. (153).

Tabla 10. Ensayos que evaluaron el tratamiento con agentes biológicos

Autor, año (referencia)	N (mujeres)	Diseño del estudio (duración)	Fármaco (nº de pacientes)	Control (nº de pacientes)
Mariette et al, 2004 (145)	103 (ne)	ECA-d (22 s)	Infliximab 5mg/Kg (n=54) semanas 0, 2 y 6	Placebo (n=49)
Sankar et al, 2004 (147)	28 (26)	ECA-d (12 s)	Etanercept 25mg (n=14) dos veces por semana	Placebo (n=14)
Dass et al, 2008 (150)	17 (ne)	ECA-d (6 m)	Rituximab 1g/15d (n=8) semanas 0 y 2	Placebo (n=9)
Meijer et al, 2010 (149)	30 (29)	ECA-d (48 s)	Rituximab 1g/15d (n=20) semanas 0 y 2	Placebo (n=10)

d: días; ECA-d: ensayos clínicos aleatorizados doble ciego; m: meses; ne: no especificado; s: semanas.

2. AFECCIÓN DEL SISTEMA NERVIOSO EN EL SÍNDROME DE SJÖGREN PRIMARIO: ANTECEDENTES DEL TEMA

2.1. Perspectiva histórica

La afección del sistema nervioso, es una de las manifestaciones extraglandulares descrita con más frecuencia en los pacientes con síndrome de Sjögren primario. Ya en 1935, Henrik Sjögren (154) describió en una de sus pacientes la coexistencia de alteraciones sensitivas a nivel corneal y conjuntival que podrían corresponder a una probable afección trigeminal bilateral, pero que atribuyó a las alteraciones histológicas locales y no al compromiso del nervio trigémino. La afección más estudiada y descrita es la del sistema nervioso periférico (SNP), aunque también se ha descrito la afección del sistema nervioso central (SNC).

Catherine Lafitte (155) realizó en el año 2000 una breve pero excelente revisión histórica de la evaluación de la afección del SNC en el SS primario en los últimos 70

años. La primera descripción de dicha afección data de 1939, y aunque fueron descritos algunos casos aislados adicionales, no fue hasta principios de la década de 1980 cuando se publicaron los primeros estudios centrados específicamente en el análisis de las alteraciones del SNC en el SS primario. Los estudios estaban liderados por Elaine Alexander desde Baltimore y abarcaron aspectos clínicos, diagnósticos y etiopatogénicos, sentando las bases de los principales conceptos sobre esta afección extraglandular del SS y que han perdurado hasta nuestros días.

No obstante, ya han pasado más de 25 años desde la publicación de estos estudios, período durante el que se han producido importantes avances en el estudio tanto del SS primario como de las enfermedades neurológicas.

2.2. Prevalencia

El análisis de la prevalencia de la afección del SNC en series de pacientes con SS primario muestra una gran diversidad de cifras, que van desde el 0% al 50%. Los trabajos con una mayor prevalencia son los trabajos del grupo de Elaine Alexander con cifras cercanas al 50% (156-158), un grupo altamente especializado en el estudio de la afección neurológica en el paciente con SS primario. En el otro extremo se encuentran los estudios transversales realizados en las grandes cohortes europeas de pacientes con SS primario (Tabla 11). Skopouli et al (136) no describe ningún paciente en una serie de 262 pacientes, García-Carrasco et al (107) únicamente observaron afección del SNC en un 2.5% en una serie de 400 pacientes y Moutsopoulos et al (160) sólo encontraron afección en un paciente. En series más antiguas (161) tampoco se objetivo afección del SNC en ningún paciente. En la mayor cohorte de pacientes publicada hasta la fecha (cohorte GEMESS), se observó afección del SNC en 21 (2%) de 1010 pacientes (2).

Tabla 11. Prevalencia de la afección del sistema nervioso central (SNC) en series de pacientes con SS primario

Autor (referencia)	Año	Nº de pacientes	Afección del SNC	%
Kaltreider & Talal (195)	1969	109	1	1%
Molina et al (156)	1985	50	24	48%
Binder et al (116)	1988	50	3	6%
Pease et al (159)	1989	48	4	8%
Drosos et al (161)	1989	52	0	0%
Mellgren et al (172)	1989	110	2	1.8%
Mukai et al (168)	1990	150	47	31%
Andonopoulos et al (173)	1990	63	1	1.8%
Hietaharju et al (198)	1990	48	10	22%
Moutsopoulos et al (160)	1993	300	1	0.3%
Moll et al (167)	1993	45	13	29%
Vidal et al (176)	1994	48	4	8%
Mauch et al (199)	1994	20	6	30%
Ecoiffier et al (200)	1997	34	9	26%
Govoni et al (170)	1999	87	7	8%
Skopouli et al (136)	2000	261	0	0%
Selva et al (179)	2001	114	15	13%
Baldini et al (201)	2005	250	1	0.4%
Ramos-Casals et al (2)	2008	1010	21	2%
TOTAL		2849	169	5.9%

Probablemente existan sesgos de distinta índole en la mayoría de estos estudios. Los de mayor prevalencia suelen estar realizados por equipos especializados en neurología que incluyen exclusivamente pacientes con SS primario y sospecha de afección neurológica. En los estudios transversales de grandes series, en cambio, no todos los pacientes son estudiados para descartar una afección neurológica silente o subclínica. Además, el empleo de diferentes criterios de clasificación de la enfermedad a lo largo del tiempo (se han modificado 3 veces en 20 años), la inclusión o no de síntomas psiquiátricos y la evaluación o no de los factores de riesgo cardiovascular

contribuyen como factores de confusión. Así, los estudios de Alexander et al (157, 158) y Pierot et al (162) excluyeron pacientes con al menos un factor de riesgo, Escudero et al (163) descartaron los pacientes con más de dos factores cardiovasculares y Coates et al (164) analizaron sólo la presencia de hipertensión arterial.

La heterogeneidad en la aproximación diagnóstica y en la selección de pacientes de los estudios publicados hasta la fecha impide conocer con exactitud cuál es la verdadera prevalencia de la afección neurológica del SNC en el SS primario. Los datos de las grandes series de pacientes sugieren una frecuencia inferior al 5%, quizá inferior a la real si se realizara un estudio sistematizado neurológico en todos los casos. La visión sobre la prevalencia no es la misma en función del especialista que atienda al paciente, encontrando cifras de hasta un 50% en aquellos pacientes con SS primario que son atendidos preferentemente en servicios de Neurología (156-158).

La prevalencia de afección del SNP en el paciente con SS primario varía de forma amplia según las series publicadas, observándose en el 10-45% de los pacientes con SS. En la tabla 12 se recogen diversas series de pacientes con SS primario y los casos de afección del SNP, así como la forma de presentación (106, 112, 165-167, 169-171, 173-179). En ella podemos observar, que la afección del SNP en el SS primario se describe en el 18% de un total de 1025 pacientes estudiados, aunque las cifras oscilan ampliamente según los estudios desde el 3% (177) al 44% (171). Sin embargo, algunos de estos estudios son cuestionables debido a una limitada casuística, y porque no en todos ellos se cumplen criterios estrictos de SS primario.

Tabla 12. Afección del SNP en pacientes con SS primario

Autor (referencia)	Año	n	Afect. SNP (%)	Mujeres (%)	Edad media	NSP	PNM	NMP	MM	Pares Craneales	Otros
Bloch et al (174)	1965	23	2 (9)	2 (100)	60	-	2	-	-	-	-
Martínez-Lavin et al (175)	1979	30	5 (17)	ND	ND	ND	ND	ND	ND	-	-
Andonopoulos et al (173)	1990	63	23 (36)	ND	ND	8	9	1	2	3 V	2 túnel carpiano
Moll et al (167)	1993	45	12 (27)	9	55	1	11	0	0	1 VII	0
Vidal et al (176)	1994	48	12 (25)	ND	ND	ND	ND	ND	ND	-	-
Germinani et al (166)	1994	46	10 (22)	9 (90)	58	5	2	0	1	0	2 neuropatía autonómica
Kruize et al (177)	1996	31	1 (3)	ND	ND	ND	ND	ND	ND	-	-
Tajima et al (169)	1997	21	13 (62)	13 (100)	ND	0	0	0	5	8 V	0
Ramos et al (106)	1997	80	10 (12)	ND	ND	-	-	-	-	-	-
Sutcliffe et al (178)	1998	72	10 (14)	ND	ND	-	3	-	2	-	5 túnel carpiano
Bousquet et al (171)	1997	34	15 (44)	ND	ND	4	6	1	-	-	4 túnel carpiano
Davidson et al (112)	1999	74	5 (6)	ND	ND	ND	ND	ND	ND	-	-
Skopouli et al (136)	2000	261	37 (14)	ND	ND	ND	ND	ND	ND	-	31 túnel carpiano
Selva et al (179)	2001	114	20 (17)	ND	ND	5	5	-	4	5 VIII, 2 V, 2 VI	2 pupila de Adie
Govoni et al (170)	1999	83	11 (13)	ND	57	4	3	0	1	1 VIII, 1III	3 túnel carpiano 1 polirradiculoneuropatía
Total		1025	186 (18)	-	-	27	41	2	15	23	-

MM: mononeuritis múltiple; ND: no disponible; NMP: neuropatía motora pura; NSP: neuropatía sensitiva pura; PC: pares craneales; PNM: polineuropatía mixta sensitivo-motora.

En estas series generales predomina la afección en forma de polineuropatía mixta (41 pacientes), seguido de la neuropatía sensitiva pura (n=27), la mononeuritis múltiple (n=15) y la afección trigeminal (n=13). Son mucho menos frecuentes la neuropatía motora pura, la afección de otros pares craneales y la polirradiculopatía. En la cohorte del GEMESS del 2008, de 1010 pacientes la afección del SNP resultó estar presente en 110 (11%) pacientes.

2.3. Etiopatogenia

Los datos objetivos sobre los mecanismos etiopatogénicos implicados en la afección del SNC en el paciente con SS primario son escasos, y sugieren dos hipótesis etiopatogénicas diferentes. Los estudios de principios de 1980, liderados por el grupo de Baltimore (156-158), fueron los primeros en sugerir la hipótesis vasculítica, al observar una estrecha correlación entre la existencia de alteración del SNC y la presencia de vasculitis en las biopsias de nervio periférico. Así, Alexander y su grupo observaron que entre el 50-60% de los pacientes con vasculitis periférica presentaban afección neurológica central (157, 158, 180), pero solo pudieron objetivar afección vasculítica del SNC en una paciente que falleció debido a una hemorragia causada por una arteritis necrotizante de la arteria espinal, aunque el estudio de la vasculatura intracraneal fue estrictamente normal (181). Algunos casos aislados en estudios post-mortem han detectado infiltración de la pared vascular y del parénquima cerebral por linfocitos, macrófagos y células plasmáticas (182). En general es infrecuente la participación de grandes vasos (165, 173, 183).

La hipótesis alternativa apoya un daño neuronal inmunomediado humoral, no vasculítico. Una hipótesis basada en casos aislados de necropsias en las que se describen lesiones consistentes en gliosis, pérdida de neuronas y una escasa actividad

inflamatoria definida por discretos infiltrados linfocitarios perivasculares (184, 185), lesiones similares a las observadas en síndromes encefalomiélicos asociados a neoplasia (186). Los anticuerpos anti-Ro/SS-A han sido considerados como posibles participantes de este daño neuronal (187-189), aunque el estudio más amplio realizado hasta la fecha (190) no halló diferencias significativas en su prevalencia en función de la existencia o no de afección del SNC. Recientemente se ha planteado también un posible papel etiopatogénico de los anticuerpos anti-fodrina (191).

En la afección del SNP la polineuropatía mixta sensitivo motora y la mononeuritis múltiple estarían producidas por isquemia secundaria a vasculitis en los vasa nervorum. Existen dos tipos distintos de afección neurológica sensitiva, cada uno de ellos con una base etiopatogénica distinta. Puede existir una polineuropatía sensitiva pura, que cursa con hiperestesia cutánea, disestesias dolorosas y parestesias, y que es consecuencia de la afección de las pequeñas fibras nerviosas aferentes secundaria a vasculitis en los vasa nervorum. En segundo lugar se ha descrito la denominada neuropatía sensitiva debida a la infiltración ganglionar linfocitaria de la raíz dorsal, también llamada neuropatía sensitiva atáxica.

2.4. Afección del sistema nervioso central

La prevalencia de la afección del sistema nervioso central (SNC) varía según los diversos estudios, aunque en las grandes series suele ser excepcional (inferior al 5% de casos). Los síntomas pueden ser discretos e insidiosos y la afección, tanto cerebral como medular. La afección del SNC puede causar lesiones focales (déficits motores o sensitivos de tipo hemi o monoparesias) o difusas (alteraciones de las funciones cognitivas, meningitis aséptica, encefalopatía o demencia progresiva asociada), y varía desde la presencia de déficit motor, afasia, disartria, amaurosis y síndrome cerebeloso, en la

expresión de daño difuso como encefalopatía subaguda, meningitis aséptica, disfunción cognitiva y anormalidades neuropsiquiátricas. El sustrato histológico consiste en una vasculitis inflamatoria de pequeño y mediano vaso y, con frecuencia, se observan microinfartos y hemorragias que pueden comprometer los pequeños vasos del parénquima cerebral y meninges. La afección del SNC guarda estrecha relación con la existencia de lesiones vasculíticas en otros órganos como la piel o el músculo (192). La afección medular produce cuadros de mielitis transversa y mielopatía crónica progresiva. En el SS asociado al LES la afección del SNC es más frecuente y suele ser aguda o subaguda.

Existe además un grupo de pacientes que presentan un cuadro neurológico indistinguible de la esclerosis múltiple, y recientes estudios han mostrado una mayor prevalencia de síndrome seco en pacientes con esclerosis múltiple. Por otra parte, la presencia de lesiones de sustancia blanca en las pruebas de imagen (TAC o RM) es frecuente en pacientes con SS primario, aunque su significado clínico no está aclarado (193).

La afección del SNC en el SS también incluye la existencia de trastornos psiquiátricos (depresión, hipocondriasis, somatización) y trastornos cognitivos con dificultad en la capacidad de concentración y atención. Las manifestaciones neuropsiquiátricas van desde trastornos afectivos como depresión o hipomanía a trastornos de personalidad como histeria o psicosis, crisis de pánico y ansiedad en otros casos, siendo más frecuente la depresión que ocurre hasta en el 50% de los pacientes (10).

2.5. Afección de pares craneales

Descrita por primera vez en el SS por Kaltreider y Talal en 1969 (195), la neuropatía del trigémino es una de las afectaciones neurológicas características del SS. Se produce cuando se afecta el ganglio de Gasser. Se puede asociar a neuropatía sensitiva

pura, o como única afección neurológica. Los síntomas consisten en hiperestesias o parestesias unilaterales o bilaterales en la rama maxilar y/o mandibular del nervio trigémino con función motora normal. La rama oftálmica se afecta menos frecuentemente. El dolor suele estar presente pero no suele ser grave y es frecuente la afección del reflejo corneal. La afección del gusto, cuando ocurre suele ser ipsilateral (196). También se ha descrito la afección de otros pares craneales, de forma aislada en el caso de la afección del III par, del VII o del VIII, o bien la afección múltiple. No existen estudios que hayan analizado la prevalencia de afección de pares craneales en el SS primario.

2.6. Afección del sistema nervioso periférico

En la afección del sistema nervioso periférico (SNP) las formas más frecuentes de presentación son la polineuropatía sensitivomotora y la neuralgia del trigémino. La presentación suele ser insidiosa, se diagnostica según los hallazgos en el electromiograma y su curso es habitualmente tórpido y con escasa respuesta al tratamiento.

La polineuropatía mixta sensitivo-motora presenta una distribución característicamente distal y simétrica, generalmente con predominio de la afección sensitiva, en forma de parestesias dolorosas y disestesias, o leve hipoestesia en guante o calcetín. Suele predominar en extremidades inferiores, es generalmente leve, no discapacitante y de tipo axonal. Por otra parte, existen dos tipos distintos de afección neurológica sensitiva, cada uno de ellos con una base etiopatogénica distinta, como se ha mencionado previamente. Puede existir una polineuropatía sensitiva pura, que cursa con hiperestesia cutánea, disestesias dolorosas y parestesias, y que es consecuencia de la afección de las pequeñas fibras nerviosas aferentes secundaria a vasculitis en los vasa nervorum. En segundo lugar se ha descrito la denominada neuronopatía sensitiva debida a la infiltración ganglionar linfocitaria de la raíz dorsal, también llamada neuropatía sensitiva

atáxica. Esta última no es infrecuente que se manifieste antes del diagnóstico del SS, no se asocia a vasculitis sistémica y no suele responder al tratamiento con corticoides. La mayoría de las veces, es de comienzo insidioso y de lenta evolución. Consiste en la pérdida de la función sensitiva, fundamentalmente profunda (propioceptiva y vibratoria), suele iniciarse en las extremidades superiores de forma asimétrica y con progresiva afección de las inferiores (194). Se han publicado 19 casos de mononeuritis múltiple en pacientes con SS. Finalmente, los síndromes de atrapamiento (carpal, ulnar o tarsal generalmente) son otra forma común de manifestación neurológica en el SS.

Se han descrito otros tipos de neuropatías en pacientes con SS como las plexopatías braquiales o polirradiculoneuropatías (197).

3. JUSTIFICACION DEL TEMA UNITARIO

Los artículos que se han incluido en esta Tesis Doctoral se centran en el estudio y caracterización de la afección neurológica que presentan los pacientes con SS primario, incluyendo la evaluación tanto de la afección del sistema nervioso central como del sistema nervioso periférico en una cohorte de pacientes que ha sido estudiada de forma estandarizada y prospectiva en el Servicio de Enfermedades Autoinmunes del Hospital Clínic de Barcelona desde principios de los años 90. En los artículos se han analizado también aspectos específicos que pudieran influir en la prevalencia y expresión de la afección neurológica en el SS primario, como los factores de riesgo vascular, los criterios clasificatorios aplicados o el perfil inmunológico.

- El primer artículo describe las principales características de la afección del SNC en el paciente con SS primario, las lesiones de sustancia blanca cerebral; se ha analizado su posible asociación con la expresión sistémica del síndrome de Sjögren, el perfil inmunológico y los factores de riesgo vascular.

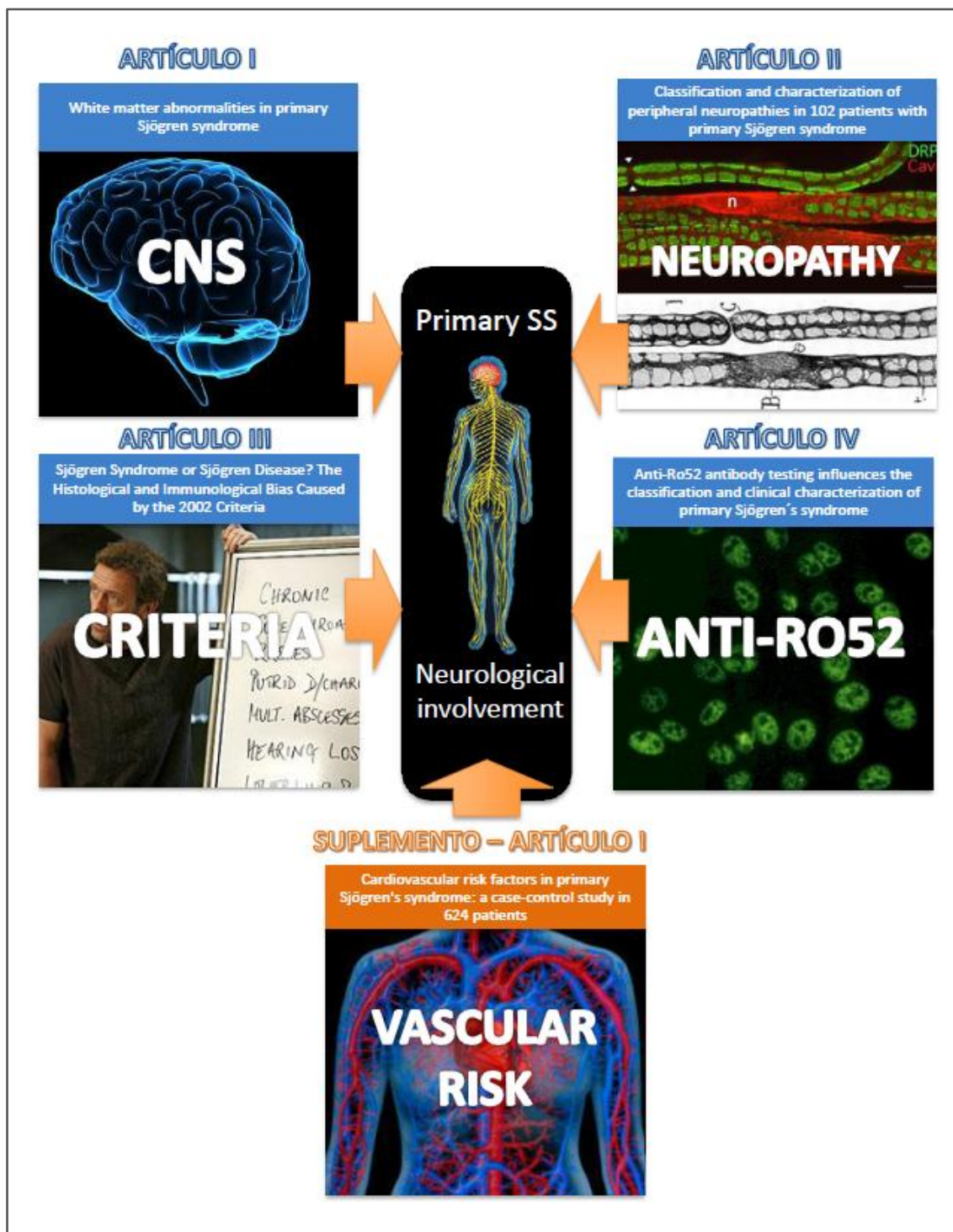
- El segundo artículo analiza la prevalencia de los diferentes tipos de neuropatía periférica en pacientes con SS primario, describiendo su etiología, características, respuesta terapéutica y pronóstico.

- El tercer artículo describe las características de los pacientes con un diagnóstico clínico bien establecido de SS primario, a los que se aplicaron los criterios clasificatorios de 2002. Se evaluó la influencia de los dos principales grupos de criterios (2002 frente a 1993) buscando diferencias en la prevalencia y características de las principales manifestaciones clínicas (tales como los distintos tipos de afección neurológica) e inmunológicas.

- El cuarto artículo analiza como la determinación de anticuerpos contra el antígeno Ro52 influye en la clasificación y la caracterización clínica de los pacientes con sospecha de SS primario, incluyendo la afección del sistema nervioso.

- En el artículo I del Suplemento hemos analizado la prevalencia y la importancia clínica de los factores de riesgo cardiovascular en el SS primario, centrándonos en la posible asociación con las características inmunológicas y dentro de estas últimas la afección neurológica incluyendo sistema nervioso central, sistema nervioso periférico y pares craneales. Este artículo, dado que ha sido empleado en la tesis doctoral de la Dra. Marta Pérez de Lis Novo (“Impacto de la enfermedad cardiovascular en el síndrome de Sjögren primario”, 2010), aparece reflejado en esta tesis doctoral como artículo complementario.

En la siguiente página se incluye la sinopsis gráfica de los trabajos que conforman la presente Tesis Doctoral.



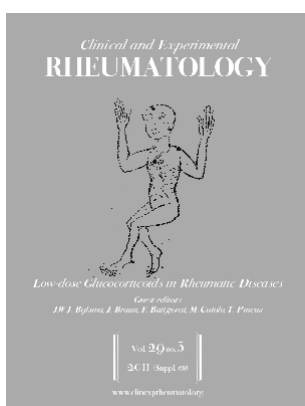
ARTÍCULOS PUBLICADOS



ARTÍCULO I

White matter abnormalities in primary Sjögren syndrome.

M. Akasbi, J. Berenguer, A. Saiz, P. Brito-Zerón, M. Pérez-De-Lis, A. Bové, C. Diaz-Lagares, S. Retamozo, Y. Blanco, R. Perez-Alvarez, X. Bosch, A. Sisó, F. Graus, M. Ramos-Casals. *QJM-An Int J Med* 2012 May; 105(5): 433-443.



ARTÍCULO II

Classification and characterization of peripheral neuropathies in 102 patients with primary Sjögren syndrome.

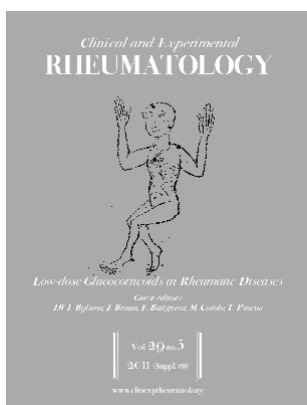
P. Brito-Zerón, **M. Akasbi**, X. Bosch, A. Bové, M. Pérez-De-Lis, C. Diaz-Lagares, S. Retamozo, M. Gandía, R. Pérez-Alvarez, M.J. Soto-Cárdenas, A. Sisó, J. Valls-Sole, F. Graus, M. Ramos-Casals. *Clin Exp Rheumatol* 2012 Sep 27. (Epub ahead of print). PMID: 23020902.



ARTÍCULO III

Sjögren Syndrome or Sjögren Disease? The Histological and Immunological Bias Caused by the 2002 Criteria.

Manuel Ramos-Casals, Pilar Brito-Zerón, Marta Perez-De-Lis, Iratxe Jimenez, Maria-Jose Blanco, Albert Bove, Maria-Jose Soto, **Miriam Akasbi**, Candido Diaz, Juan Sentís, Antoni Siso. *Clin Rev Allergy Immunol* 2010 Apr; 38(2-3):178-85.



ARTÍCULO IV

Anti-Ro52 antibody testing influences the classification and clinical characterization of primary Sjögren's syndrome.

S. Retamozo, **M. Akasbi**, P. Brito-Zerón, X. Bosch, A. Bove, M. Perez-De-Lis, I. Jimenez, M.-J. Soto-Cardenas, M. Gandía, C. Diaz-Lagares, O. Viñas, A. Siso, R. Perez-Alvarez, J. Yague, M. Ramos-Casals. *Clin Exp Rheumatol* 2012 May 30. (Epub ahead of print). PMID: 22704838.



SUPLEMENTO

ARTÍCULO I

Cardiovascular risk factors in primary Sjögren's syndrome: a case-control study in 624 patients.

M Pérez-De-Lis, **M Akasbi**, A Sisó, P Díez-Cascon, P Brito-Zerón, C Díaz-Lagares, J Ortiz, R Pérez-Alvarez, M Ramos-Casals and A Coca. *Lupus* 2010 Jul; **19(8):941-8.**

ARTÍCULO I

White matter abnormalities in primary Sjögren syndrome

M. AKASBI¹, J. BERENGUER², A. SAIZ³, P. BRITO-ZERÓN¹, M. PÉREZ-DE-LIS⁴, A. BOVÉ¹, C. DIAZ-LAGARES¹, S. RETAMOZO¹, Y. BLANCO³, R. PEREZ-ALVAREZ⁴, X. BOSCH⁵, A. SISÓ⁶, F. GRAUS³ and M. RAMOS-CASALS¹

¹*Sjögren Syndrome Research Group (AGAUR), Laboratory of Autoimmune Diseases Josep Font, Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Department of Autoimmune Diseases,* ²*Department of Neuroradiology, Center of Imaging Diagnosis,* ³*Department of Neurology,* ⁴*Department of Internal Medicine, Hospital do Meixoeiro, Vigo,* ⁵*Department of Internal Medicine, ICMiD, Hospital Clínic, IDIBAPS, Barcelona and* ⁶*Primary Care Research Group, IDIBAPS, Centre d'Assistència Primària ABS Les Corts, GESCLINIC, Barcelona, Spain*

Address correspondence to: Dr M. Ramos-Casals, Servei de Malalties Autoimmunes, Hospital Clínic, C/Villarreal, 170, 08036-Barcelona, Spain. email: mramos@clinic.ub.es

Received 20 September 2011 and in revised form 13 October 2011

Summary

Objective: To describe the main characteristics of patients with primary Sjögren syndrome (SS) and white matter abnormalities (WMA) seen by a specialist SS unit.

Methods: The study cohort included 321 consecutive patients fulfilling the 2002 classification criteria for primary SS. We retrospectively analyzed the results of neuroimaging studies performed in patients who presented with neurological symptoms. Patients were further evaluated by three neurologists to determine fulfillment of the McDonald criteria for the diagnosis of multiple sclerosis (MS).

Results: Fifty-one (16%) patients had at least one neuroimaging study, and 25 of these had WMA. WMA were classified as vascular pathological changes in 21 patients: 10 had multiple small focal lesions, 7 had beginning confluence of lesions and 4 had diffuse involvement of the entire region. WMA were classified as inflammatory/demyelinating lesions (MS-like) in 4 patients who fulfilled the

MRI Barkhof criteria. Patients with inflammatory/demyelinating lesions were younger (53.7 vs. 73.5 years, $P=0.001$) and had a lower frequency of hypertension (25% vs. 86%, $P=0.031$) and altered glomerular filtration rate (0% vs. 70%, $P=0.047$) in comparison with patients with vascular lesions. The multivariate age–sex adjusted model including the seven variables which were statistically significant in the univariate analysis (antimalarial therapy, leukopenia, anti-La/SSB antibodies, diabetes, hypertension, metabolic syndrome and HDL-c levels) identified hypertension ($P=0.019$) and HDL-c levels ($P=0.032$) as independent predictors of WMA in primary SS patients.

Conclusion: Neuroimaging studies disclosed WMA in 49% of patients with primary SS and suspected neurological involvement. WMA were identified as vascular pathological changes in 80% of the patients, and hypertension and HDL-c levels as predictive factors for this association.

Introduction

Sjögren syndrome (SS) is a systemic autoimmune disease that presents with sicca symptomatology of the main mucosal surfaces.¹ The main sicca features (xerophthalmia and xerostomia) are determined by

specific ocular (Rose Bengal staining, Schirmer test) and oral (salivary flow measurement, parotid scintigraphy) tests. The histological hallmark is a focal lymphocytic infiltration of the exocrine glands, determined by a biopsy of the minor labial salivary glands.² The spectrum of the disease extends from

sicca syndrome to systemic involvement (extraglandular manifestations) and may be complicated by the development of lymphoma. Patients with SS present a broad spectrum of laboratory features (cytopenias, hypergammaglobulinemia) and autoantibodies, of which antinuclear antibodies (ANA) are the most-frequently detected, anti-Ro/SS-A the most specific and cryoglobulins and hypocomplementemia the main prognostic markers.³

Neurological involvement is one of the first systemic manifestations of primary SS. However, whilst peripheral nervous system involvement is well defined, there is little data on central nervous system (CNS) involvement, especially with respect to the prevalence, clinical expression and association with other processes.^{4,5} One of the most difficult diagnostic issues in primary SS is dealing with a patient in whom neurological imaging studies discloses the presence of white matter abnormalities (WMA). In these patients, physicians usually suspect a diagnosis of active CNS involvement, either of vasculitic origin or in the form of demyelinating inflammatory disease (including multiple sclerosis (MS)) that might lead to aggressive therapies being considered. However, the frequency of WMA increases with age and cerebrovascular risk factors, and WMA are highly suggestive of MS according to specific characteristics of their location (periventricular, corpus callosum and juxtacortical lesions) and morphology (ovoid, well-defined, homogeneous lesions).⁶ Although some studies have been carried out in primary SS patients referred for specific neurological evaluation,⁵ there is little information on the prevalence and clinical significance of WMA in large cohorts of unselected patients with primary SS.⁷

The aim of this case-control study was to describe the main characteristics of patients with primary SS and WMA seen by a specialist SS unit, focusing on the possible associations with the systemic expression of SS, the immunological profile and cerebrovascular risk factors.

Materials and methods

Patients

The study cohort included 321 patients fulfilling the 2002 classification criteria for primary SS⁸ consecutively evaluated by our unit between January 1995 and December 2009. All patients were considered to have a well-established primary SS defined as fulfillment of at least four of the six 2002 SS classification criteria (including either positive autoantibodies or salivary biopsy as a mandatory criteria).

Other possible causes of sicca syndrome (infiltrative processes, infections or neoplasia) and other concomitant systemic autoimmune diseases were excluded. Extraglandular involvement in primary SS was evaluated according to the 2009 clinical guidelines of the Spanish Society of Internal Medicine (SEMI) for the management of primary SS.⁹ Clinical and laboratory data were collected and computerized according to the standard protocol of the SEMI guidelines.⁹ Patients were consecutively included when SS criteria were confirmed by our unit and thereafter followed up prospectively with regular visits at 6–12 month intervals. The study design conformed to current Spanish ethical standards. Due to the anonymous nature of the study, informed patient consent was not required.

Neurological evaluation

We retrospectively evaluated the results of neuroimaging studies carried out in the study cohort due to suspected neurological involvement (cerebral tomography—CT and/or magnetic resonance imaging—MRI). Patients with WMA were selected as the study population and those without WMA were included as unmatched controls. One neuroradiologist (J.B.) carried out a blinded re-evaluation of the neuroimaging results to confirm the presence or not of WMA. The age-related white matter changes (ARWMC) scale was applied as described previously:¹⁰ white matter changes on MRI were considered as ill-defined hyperintensities ≥ 5 mm on both T2 and PD/FLAIR images, and in the CT as ill-defined, moderately hypodense areas ≥ 5 mm.¹⁰ WMA were graded according to the ARWMC 4-point scale:¹⁰ 0, no lesions; 1, focal lesions; 2, beginning confluence of lesions; and 3, diffuse involvement of the entire region, with or without involvement of U fibers. Five different regions were rated separately in the right and left hemispheres: the frontal area, the parieto-occipital area, the temporal area, the infratentorial area and the basal ganglia, as previously described.¹⁰ WMA were classified as pathologic vascular changes if they were parenchymal focal areas with low attenuation on CT and/or high signal on T2-weighted MRI not exceeding 15 mm in size, and affecting the basal ganglia, internal capsule, corona radiata and pons and subcortical lesions with the same features >15 mm in size.¹¹ WMA were classified as inflammatory/demyelinating lesions according to the following neuroradiological criteria: (i) ovoid, well-circumscribed, homogeneous foci observed with or without involvement of the corpus callosum, (ii) T2 hyperintensities measuring ≥ 3 mm and fulfilling Barkhof criteria (at least three out of four) for

dissemination in space;⁶ and (iii) absence of vascular pattern of lesions.^{12,13}

Neurological disease attributed to abnormal cerebral neuroimaging was defined according to the American College of Rheumatology definition of neuropsychiatric involvement in systemic lupus erythematosus (acute or relapsing encephalomyelitis with evidence of discrete neurologic lesions distributed in place and time).¹⁴ Patients were further evaluated by three neurologists (A.S., Y.B., F.G.) to determine fulfillment of the McDonald criteria for the diagnosis of MS that includes the MRI Barkhof criteria for dissemination in space and time.^{13,15}

Cerebrovascular risk factors

The following data were systematically recorded from the medical and laboratory records of patients with primary SS at the time of the last visit to our department: hypertension (defined as a physician diagnosis and/or prior/current antihypertensive medication), smoking (defined as previous/current consumption of more than one cigarette per day), diabetes mellitus (defined as a physician diagnosis of diabetes requiring insulin or glucose lowering agents, and/or the presence in at least two determinations of fasting glycemia >126 mg/dl), obesity (defined as a waist circumference >102 cm for men and >88 cm for women), hypercholesterolemia (defined as a total serum cholesterol level >250 mg/dl on two or more visits), high-density lipoprotein (HDLc) cholesterol (defined as <40 mg/dl), low-density lipoprotein (LDLc) cholesterol (defined as >160 mg/dl) and hypertriglyceridemia (defined as serum triglyceride level >150 mg/dl on two or more visits). Glucose, total cholesterol, LDLc, HDLc and triglyceride levels were measured in fasting blood samples using standardized laboratory tests. Patients receiving specific treatments for any metabolic abnormality were considered to have the metabolic abnormality in question. Information on the use of corticosteroids, antimalarials and immunosuppressive agents was also recorded. The 10-year risk of cardiovascular morbidity/mortality was classified as low, moderate, high and very high according to the 2007 guidelines of the European societies of hypertension and cardiology¹⁶ as previously reported.¹⁷

Statistical analysis

Categorical data were compared using the χ^2 and Fisher's exact tests. Continuous variables were analyzed with the Student's *t*-test in large samples of similar variance and with the non-parametric Mann-Whitney U-test for small samples, with results indicated as mean $\pm$ standard error of the mean (SEM).

A two-tailed value of $P < 0.05$ was taken to indicate statistical significance. When several independent variables appeared to have statistical significance in the univariate analysis, a multiple logistic regression analysis was performed. Multivariate Cox regression analysis using a backward conditional stepwise method allowed adjustment for age, sex and the variables that were statistically significant in the univariate analysis. The hazard ratios (HRs) and their 95% confidence intervals (CIs) obtained in the adjusted regression analysis were calculated. The statistical analysis was performed with the SPSS program (SPSS, Chicago, IL, USA).

Results

Neuroimaging studies were carried out in 51 (16%) of the 312 patients in our cohort: 25 patients had an ARWMC score ≥ 1 and were selected as the study population, while the remaining 26 had an ARWMC score = 0 and were selected as controls. In 18/51 (35%) patients, only CT results were available.

Characteristics of patients with WMA

Of the 25 patients with WMA, 22 were female, with a mean age at SS diagnosis of 63 years and of 70 years at the time of identification of abnormal cerebral neuroimaging. Neurological symptoms leading to neuroimaging studies included cognitive impairment in 10 patients, focal neurological symptoms in 6, memory impairment in 3, headache in 3, muscular weakness in 2 and seizures in 1 patient. Neurological symptoms attributable to abnormal cerebral neuroimaging were found in only one patient (a female patient who developed seizures). Three patients were diagnosed with stroke. After a mean follow-up of 39 months (range 6–120 months), no patient developed new clinical symptoms, and a second neuroimaging study performed in 6 patients showed no radiological progression of evolution to MS.

All abnormal cerebral lesions corresponded to WMA, which were isolated (< 3) in 4 (16%) patients and multiple in 21 (84%) patients. The corpus callosum was involved in 3 patients, the U fibers in 3, the cerebellum in 3, the pons in 2, the basal ganglia in one and the mesencephalous in one patient. WMA were classified as vascular pathological changes in 21 patients: 10 had multiple small focal lesions (ARWMC score = 1; Figure 1A), 7 had beginning confluence of lesions (ARWMC score = 2; Figure 1B) and 4 had diffuse involvement of the entire region (ARWMC score = 3; Figure 1C).

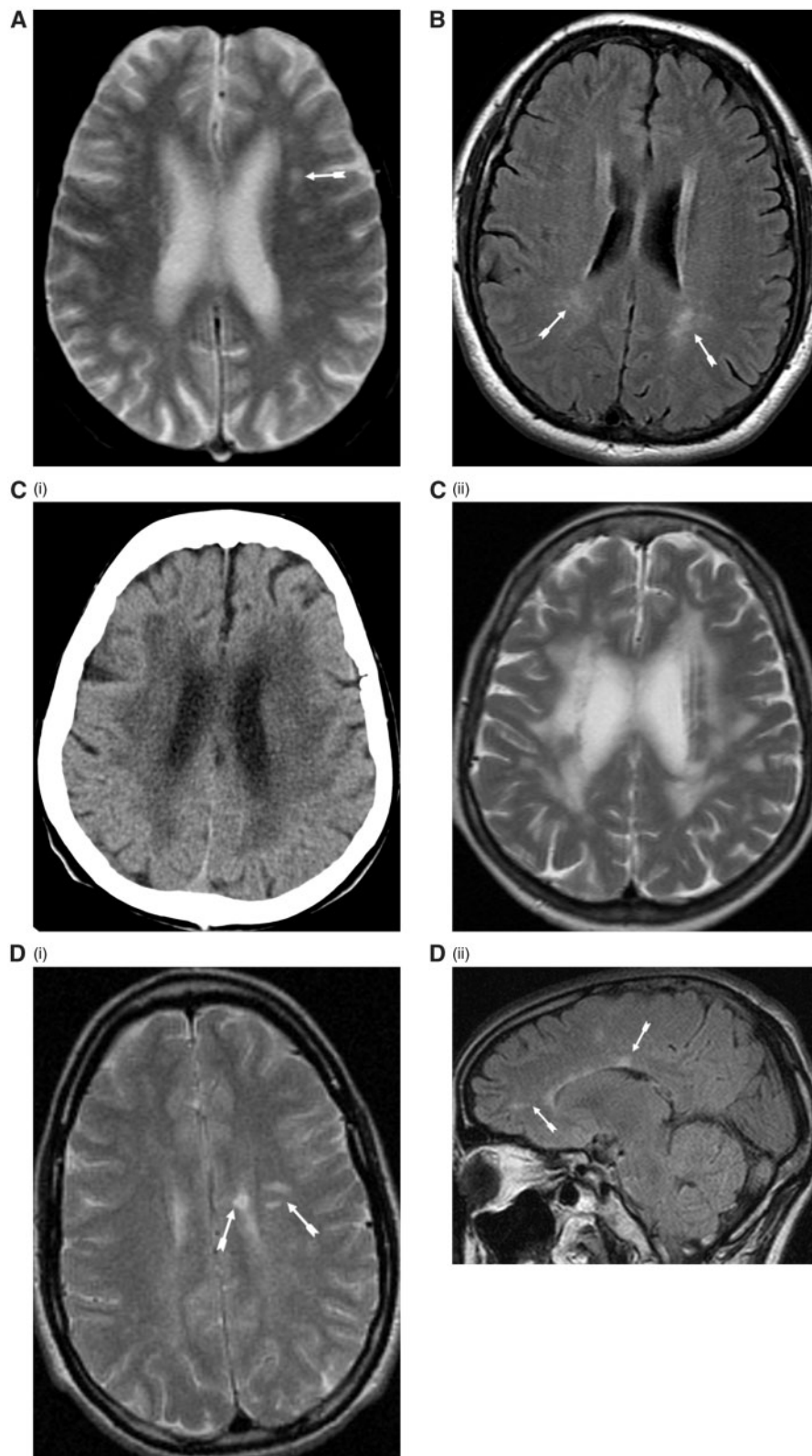


Figure 1. Different patterns of demyelinating cerebral lesions in patients with primary SS. (A) Focal multiple small lesions (arrow) seen on axial T2WI MRI (ARWMC score = 1). (B) Beginning confluence of lesions (arrows) on axial FLAIR MRI (ARWMC score = 2). [C(i and ii)] Diffuse involvement of the entire region (ARWMC score = 3), seen on axial unenhanced CT (i); on axial T2WI MRI (ii). [D(i and ii)] Inflammatory/demyelinating disease (MS-like disease) (arrows) seen on axial T2WI MRI (i); on sagittal FLAIR MRI.

WMA were classified as inflammatory/demyelinating lesions in 4 patients who fulfilled the MRI Barkhof criteria of dissemination in space (Figure 1D). Contrast enhancement on postgadolinium T1-weighted images was not observed in any of the 3 patients with available postcontrast study. A follow-up MRI was performed in 2 patients showed no evidence of radiological progression. In addition, we analyzed the association between location (only supratentorial vs. involvement of other regions), size (small vs. confluent/diffuse lesions) and etiological classification (vascular vs. inflammatory/demyelinating) and the main SS-related features, immunological markers and cerebrovascular risk factors (data not shown). The only statistically significant differences were that patients with WMA classified as inflammatory/demyelinating were younger (53.7 vs. 73.5 years, $P=0.001$) and had a lower prevalence of hypertension (25% vs. 86%, $P=0.031$) and altered glomerular filtration rate (0% vs. 70%, $P=0.047$) in comparison with patients with WMA classified as vascular pathological changes.

Comparison between patients with and without WMA

Table 1 summarizes the principal differences in the main clinical SS-related features and therapies received by the two groups of patients. Patients with WMA had a higher mean age at the time of identification of WMA (70.3 vs. 58.3 years, $P=0.004$) and had received antimalarials less frequently (8% vs. 35%, $P=0.038$) in comparison with patients without WMA. In laboratory parameters (Table 2), patients with WMA had a lower frequency of leukopenia (4% vs. 31%, $P=0.024$) and anti-La/SS-B antibodies (36% vs. 69%, $P=0.025$); no significant differences were observed with respect to cryoglobulins, complement levels or antiphospholipid antibodies. Patients with WMA had a higher frequency of cardiovascular risk factors (Table 3), including a higher frequency of diabetes mellitus (68% vs. 31%, $P=0.012$), metabolic syndrome (40% vs. 8%, $P=0.009$) and hypertension (76% vs. 23%, $P<0.001$), and lower mean HDL-c levels (42.0 mg/dl vs. 64.3 mg/dl, $P=0.009$). Figure 2 shows the classification of cerebrovascular

Table 1 Epidemiologic features, sicca features included in the 2002 criteria, general features, associated organ-specific diseases, systemic involvement and therapies received in 51 patients with primary SS with and without WMA in neuroimaging studies

	Absence of WMA, <i>n</i> =26 (%)	Presence of WMA, <i>n</i> =25 (%)	Bilateral, <i>P</i> -value
Gender (male)	1 (4)	3 (12)	0.350
Age (mean $\pm$ SEM)	58.31 $\pm$ 3.10	70.32 $\pm$ 2.39	0.004
Xerostomia	26 (100)	24 (96)	0.490
Xerophthalmia	25 (96)	24 (96)	1.000
Positive ocular tests	20/22 (91)	22/24 (92)	1.000
Severe involvement in parotid scintigraphy (Grades III–IV)	16/21 (76)	15/22 (68)	0.736
Positive salivary gland biopsy	10/11 (91)	19/19 (100)	0.367
Fever	4 (15)	5 (20)	0.726
Parotid enlargement	3 (11)	6 (24)	0.291
Arthralgias	13 (50)	18 (72)	0.153
Arthritis	6 (23)	4 (16)	0.726
Raynaud phenomenon	6 (23)	5 (20)	1.000
Cutaneous vasculitis	2 (8)	5 (20)	0.248
Ro-associated cutaneous lesions	1 (4)	4 (16)	0.191
Interstitial lung disease	2 (8)	1 (4)	1.000
Digestive involvement	5 (19)	10 (40)	0.132
Autoimmune liver disease	2 (8)	4 (16)	0.419
Renal involvement	2 (8)	1 (4)	1.000
Peripheral neuropathy	7 (27)	9 (36)	0.551
Cranial neuropathy	3 (11)	5 (20)	0.465
Antimalarials	9 (35)	2 (8)	0.038
Corticosteroids	12 (46)	13 (52)	0.782
Immunosuppressive agents	6 (23)	6 (24)	1.000

P values < 0.05 in bold

Table 2 Laboratory and immunological abnormalities in 51 patients with primary SS with and without WMA in neuroimaging studies

	Absence of WMA, <i>n</i> = 26 (%)	Presence of WMA, <i>n</i> = 25 (%)	Bilateral, <i>P</i> -value
Mean ESR (mm/h)	53.42 ± 7.23	47.57 ± 7.27	0.571
Beta2-microglobulin (mg/dl)	3.65 ± 0.59	2.89 ± 0.35	0.449
Anemia (Hb < 11 g/dl)	14 (54)	8 (33)	0.166
Leukopenia (<4000/mm ³)	8 (31)	1 (4)	0.024
Thrombocytopenia (<150 000/mm ³)	5 (19)	6/24 (25)	0.738
Mean circulating gammaglobulins (%)	21.06 ± 1.42	20.53 ± 1.85	0.821
Antinuclear antibodies	23 (88)	18 (72)	0.173
Rheumatoid factor	17 (65)	11 (44)	0.164
Anti-Ro/SS-A	19 (73)	14 (56)	0.249
Anti-La/SS-B	18 (69)	9 (36)	0.025
Monoclonal gammopathy	2/18 (11)	6/18 (33)	0.228
Cryoglobulins	3/24 (12)	1/21 (5)	0.611
Low C3	4/25 (16)	3/23 (13)	1.000
Low C4	3/25 (12)	2/23 (9)	1.000
Low CH50	2/25 (8)	3/23 (13)	0.660
Antiphospholipid antibodies	5/22 (23)	2/16 (12)	0.675
Lupus anticoagulant	4/22 (18)	2/16 (12)	1.000
IgG anticardiolipin antibodies	2/22 (9)	1/16 (6)	1.000
IgM anticardiolipin antibodies	1/22 (4)	1/16 (6)	1.000

P values < 0.05 in bold

Table 3 Prevalence of cardiovascular risk factors in 51 patients with primary SS with and without WMA in neuroimaging studies

	Absence of WMA, <i>n</i> = 26 (%)	Presence of WMA, <i>n</i> = 25 (%)	Bilateral, <i>P</i> -value
Hypertension	6 (23)	19 (76)	<0.001*
Diabetes mellitus	8 (31)	17 (68)	0.012
Hypercholesterolemia	12 (46)	11 (44)	1.000
Hypertriglyceridemia	8 (31)	10 (40)	0.565
Smoking	5 (19)	5 (20)	1.000
Obesity	3 (14)	7 (44)	0.260
Metabolic syndrome	2 (8)	10 (40)	0.009
Altered MDRD (<60)	9/24 (37)	14/23 (61)	0.148
Mean HDLc levels (mg/dl)	64.29 ± 6.85	42.00 ± 3.95	0.009*
Mean LDLc levels (mg/ dl)	139.35 ± 9.44	134.94 ± 16.64	0.816
Mean apoA1 levels (mg/ dl)	147.80 ± 6.91	130.38 ± 8.41	0.119
Mean apoB levels (mg/ dl)	108.40 ± 5.72	100.69 ± 9.90	0.492

*Statistically significant in the adjusted multivariate model.

P values < 0.05 in bold

risk factors according to the presence or absence of WMA. The multivariate age- and sex-adjusted model including the seven variables which were statistically significant in the univariate analysis (antimalarial therapy, leukopenia, anti-La/SSB antibodies, diabetes, hypertension, metabolic syndrome and HDL-c levels) identified hypertension ($P=0.019$) and HDL-c levels ($P=0.032$) as

independent predictors of WMA in primary SS patients.

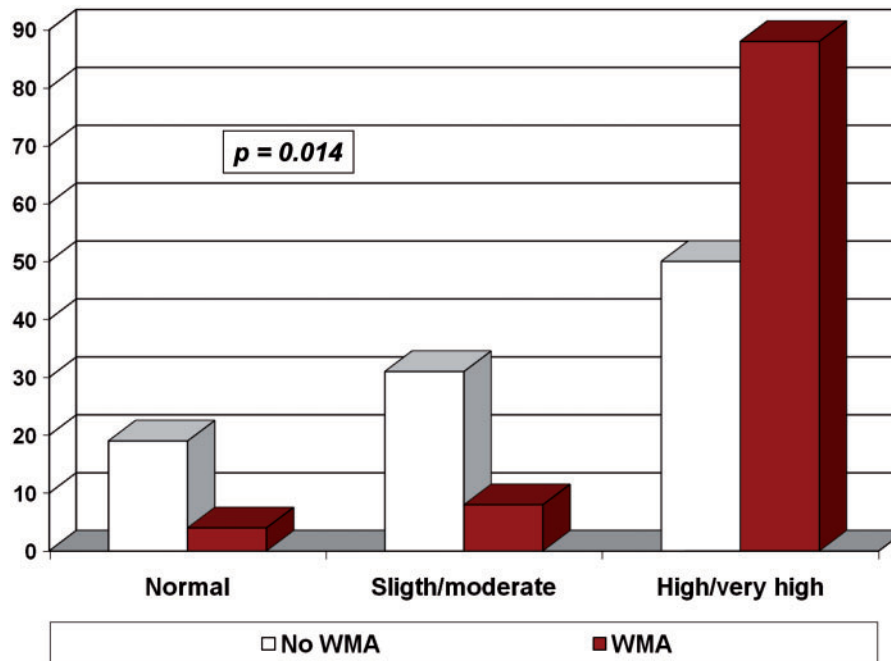
Discussion

The exact prevalence of CNS involvement in unselected primary SS patients remains unclear,^{18–20}

Table 4 Prevalence of WMA in patients with primary Sjögren syndrome

Author (reference)	Year	N	Mean age (years)	Clinical profile	WMA (n)	Percentage of lesions	Cardiovascular risk factors
Alexander <i>et al.</i> ²⁵	1988	16	NS	NRL involvement	12	75	NE
		22		Asymptomatic	2	9	NE
Pierot <i>et al.</i> ²⁶	1993	15	NS	Asymptomatic	9	60	NE
Escudero <i>et al.</i> ²⁷	1995	48	58.2	Mixed	25	51	NE
Tajima <i>et al.</i> ²⁸	1997	21	51.7	Suspected NRL inv	1	5	NE
Govoni <i>et al.</i> ²⁹	1999	7	47.3	NRL involvement	6	86	NE
Coates <i>et al.</i> ³⁰	1999	30	63.0	Unselected	24	80	HTA 23%, DM 0%
Belin <i>et al.</i> ³¹	1999	14	50.3	Mixed	7	50	NE
Lafitte <i>et al.</i> ³²	2001	9	NS	NRL involvement	5	56	NE
Mataro <i>et al.</i> ³³	2003	15	55.7	NRL involvement	8	61	NE
Delalande <i>et al.</i> ⁵	2004	58	NS	NRL involvement	41	70	NE
Le Guern <i>et al.</i> ³⁴	2009	10	40.2	Unselected	2	20	HTA 10%
Alhomoud <i>et al.</i> ³⁵	2009	12	40.0	NRL involvement	7	58	NE
Gono <i>et al.</i> ³⁶	2010	10	NS	NRL involvement	5	50	NE
Massara <i>et al.</i> ⁷	2010	23	55.8	NRL involvement	20	87	Analysed but not detailed
Present study	2010	51	64.2	Suspected NRL involvement	25	49	HTA 49%, DM 49%, Hcol 45%, HTG 35%
Total	–	361	–	–	199	55	–

NRL: neurological, WMA: demyelinating lesions, NS: not specified, NE: not evaluated, HTA: hypertension, DM: diabetes mellitus, Hcol: hypercholesterolemia, HTG: hypertriglyceridemia

**Figure 2.** Classification of the cardiovascular risk factors according to the presence or absence of WMA.

because primary SS patients present a wide spectrum of neurological manifestations that may be difficult to differentiate from other neurological diseases. One of the best examples are WMA, which are associated with a wide variety of disorders, including hypoxic-ischemic vasculopathies

and vasculitides, infectious, metabolic and neoplastic processes,^{21,22} although MS is probably the disease most often considered in the differential diagnosis. Therefore, one of the most difficult diagnostic issues is dealing with a patient with sicca syndrome and WMA in whom two clinical

scenarios may be hypothesized: ischemic small vessel disease²³ or inflammatory demyelinating insult (MS-like or true MS).²⁴ This study found that WMA in patients with primary SS were overwhelmingly associated with concomitant cerebrovascular risk factors.

Studies evaluating WMA in primary SS are summarized in Table 4.^{5,7,25–36} A total of 199/361 (55%) patients included in 15 studies were found to have WMA, with a prevalence ranging from 5% (28) to 87% (7), compared to the 49% of patients in whom neuroimaging studies were carried due to suspected neurological involvement in our study. These differences may be explained not only by the different setting (neurology or internal medicine departments, specialized SS units), but also by the different prevalences of some processes associated *per se* with a high rate of WMA (age, cerebrovascular risk factors, underlying MS), and whether patients present neurological symptoms. Thus, studies that include asymptomatic or unselected primary SS patients often show the lowest percentage of WMA.^{25,34,35} However, recent well-designed controlled studies found a similar prevalence of WMA between primary SS patients and non-SS patients after adjustment for some factors. Coates *et al.*³⁰ found a higher number of WMA in primary SS patients than in age- and sex-matched controls, although the difference almost disappeared when hypertensive patients were excluded from both groups. In contrast, Harboe *et al.*³⁷ did not find significant differences in total and regional WMA scores between 68 unselected primary SS patients and 68 age–sex-matched healthy controls.

In primary SS, most studies describe WMA as small rounded lesions, predominantly located in the subcortical or periventricular areas. However, WMA have also been described in the cerebellum, corpus callosum and basal ganglia.^{5,29,30} As shown by our results, WMA are usually multiple; only four primary SS patients, including one from our study, have been reported to have a single lesion.^{23,27} The etiopathogenesis of the WMA in primary SS patients is not clear. In our study, the presence of WMA was associated with age and cerebrovascular risk factors. In patients without autoimmune disease, the frequency of WMA clearly increases with age,³⁸ and in the general population are closely associated with cardiovascular disease, hypertension and metabolic syndrome.^{39–43} In our study, >90% of patients with WMA had cerebrovascular risk factors and the age- and sex-matched multivariate model identified hypertension and HDL cholesterol as independent predictors in primary SS patients. Taken together, these data suggest that, in the majority of primary

SS patients, WMA are due to nonautoimmune causes.

Identification of WMA in a patient with primary SS requires a differential diagnosis with MS. Delalande *et al.*⁵ found that 40% of patients with primary SS and neurological involvement had WMA suggestive of MS, although the criteria used to define the MRI findings were not described. We found that the prevalence of MS-like lesions in our unselected primary SS population was much lower, probably due to the older age of our patients, the high rate of cerebrovascular risk factors found and the strict definitions used to consider WMA as suggestive of MS. In addition, in our study, neuroimaging was ordered by an SS specialist for screening purposes and not by neurologists, who predominantly evaluate patients with a high probability of having a well-defined neurological disease. This highlights the importance of evaluating the setting (neurological vs. SS unit) when the reported prevalence of CNS involvement in primary SS patients is analyzed.

Some clinical, analytical and imaging features may help to differentiate between ischemic cerebrovascular disease and inflammatory/demyelinating disease–MS. The clinical course is probably the key factor in the diagnosis of MS. In patients with primary SS, WMA are often diagnosed in asymptomatic patients or in those with non-specific neurological symptoms (migraine, memory loss, depression) as reported in the present study. In contrast, a diagnosis of MS requires focal neurological symptoms suggestive of an MS flare, together with the appearance of new clinical episode or MRI lesion during the follow-up ('dissemination in space and time').^{6,13,15} Cerebrospinal fluid (CSF) analysis may aid the differential diagnosis, although elevated IgG and oligoclonal bands are found in both diseases. Higher levels of CSF lymphocytes and proteins are more frequently, but not always, seen in SS patients, although this is not an always valid feature. CSF immunoelectrophoresis may show a lower number of oligoclonal bands in primary SS (less than 5 compared with more than 10 in MS patients).⁴⁴ However, the key to the differential diagnosis continues to be cerebral MRI to show the presence, size and location of WMA. Expert evaluation and the application of the MRI Barkhof criteria will lead to a diagnosis of MS.^{13,15}

Our results show that WMA are associated with a less-pronounced immunological pattern (lower frequency of autoantibodies, especially anti-La/SS-B), similar to the results found by Delalande *et al.*⁵ Because fulfillment of SS criteria requires positive anti-Ro/La or salivary biopsy, such a biopsy may be required to confirm SS in patients

with WMA and negative immunological results; in the study by Delalande, 95% of patients had a positive biopsy in comparison with only 43% who had positive Ro/La antibodies. However, we found no association between WMA and other immunological markers such as antiphospholipid antibodies (aPL) or cryoglobulins. In fact, the frequency of these immunological markers was nonsignificantly lower in patients with WMA, as also reported by Delalande *et al.*⁵ This suggests that the probability of a patient with SS presenting CNS involvement due to overlapping antiphospholipid syndrome or vasculitic cryoglobulinemia is low.

Correct differentiation between ischemic cerebral small vessel disease and inflammatory/demyelinating disease in primary SS patients is of great importance in defining the therapeutic strategy. Our results suggest a complete evaluation of cardiovascular risk factors in primary SS patients with suspected CNS involvement before considering aggressive immunosuppressive therapy. In primary SS patients diagnosed with ischemic cerebral small vessel disease, strict control of cardiovascular risk factors is mandatory due to the increased risk of stroke, dementia and death in patients with WMA.⁴⁵ In contrast, the treatment of primary SS patients with severe neurological symptoms due to inflammatory/demyelinating disease requires high-dose corticosteroids and immunosuppressors such as cyclophosphamide. In some patients, it may be difficult to differentiate between an inflammatory demyelinating disease related to primary SS and true MS; in these patients, a therapeutic strategy covering both possibilities, such as corticosteroids associated with azathioprine⁴⁶ or even rituximab,⁴⁷ may be employed until further clues are revealed by the disease evolution.

Possible concerns in observational retrospective studies include selection bias (in our study, only symptomatic patients were included). This patient profile makes it impossible to extrapolate our results to the whole population of primary SS patients, especially considering that incidental WMA may be found in asymptomatic patients. In addition, in our study, nearly 10% of patients included as controls had no MRI study, and this does not allow the exclusion of small demyelinating lesions not detectable by CT. Nevertheless, in spite of these limitations, we believe that the recruitment of 51 patients with primary SS with neuroimaging studies is significant and permits useful information on the characteristics and outcomes to be obtained.

In summary, neuroimaging studies disclosed WMA in 25/51 (49%) patients with primary SS studied due to neurological symptoms. Lesions were identified as vascular pathological changes in 21

patients and of inflammatory/demyelinating origin (MS-like) in the remaining 4. No patient fulfilled the McDonald criteria for the diagnosis of MS, while 3 were diagnosed with stroke. The multivariate age- and sex-adjusted model identified hypertension and HDL-c levels as independent predictors of WMA. In patients with primary SS with suspected CNS involvement, a multidisciplinary approach involving neurologists, neuroradiologists and specialists in cardiovascular and autoimmune diseases is highly recommended.

Acknowledgements

We wish to thank David Buss for his editorial assistance.

Funding

Grants La Marató de TV3 (071810) and Fondo de Investigaciones Sanitarias (080103).

References

1. Fox RI. Sjogren's syndrome. *Lancet* 2005; **366**:321–31.
2. Kassan SS, Moutsopoulos HM. Clinical manifestations and early diagnosis of Sjogren syndrome. *Arch Intern Med* 2004; **164**:1275–84.
3. Ramos-Casals M, Tzioufas AG, Font J. Primary Sjogren's syndrome: new clinical and therapeutic concepts. *Ann Rheum Dis* 2005; **64**:347–54.
4. Ramírez M, Ramos-Casals M, Graus F. Central nervous system involvement in primary Sjögren syndrome. *Med Clin* 2009; **133**:349–59.
5. Delalande S, de Seze J, Fauchais AL, Hachulla E, Stojkovic T, Ferriby D, *et al.* Neurologic manifestations in primary Sjögren syndrome: a study of 82 patients. *Medicine* 2004; **83**:280–91.
6. Charil A, Yousry TA, Rovaris M, Barkhof F, De Stefano N, Fazekas F, *et al.* MRI and the diagnosis of multiple sclerosis: expanding the concept of "no better explanation". *Lancet Neurol* 2006; **5**:841–52.
7. 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.
8. Vitali C, Bombardieri S, Jonsson R, Moutsopoulos HM, Alexander EL, Carsons SE, *et al.* Classification criteria for Sjogren's syndrome: a revised version of the European criteria proposed by the American–European Consensus Group. *Ann Rheum Dis* 2002; **61**:554–8.
9. Ramos-Casals M, Solans R, Rosas J, Camps MT, Gil A, Del Pino-Montes J, *et al.* GEMESS Study Group. Primary Sjögren syndrome in Spain: clinical and immunologic expression in 1010 patients. *Medicine* 2008; **87**:210–9.

10. Wahlund LO, Barkhof F, Fazekas F, Bronge L, Augustin M, Sjögren M, *et al.* European Task Force on Age-Related White Matter Changes. A new rating scale for age-related white matter changes applicable to MRI and CT. *Stroke* 2001; **32**:1318–22.
11. Vernooij MW, Ikram MA, Tanghe HL, Vincent AJ, Hofman A, Krestin GP, *et al.* Incidental findings on brain MRI in the general population. *N Engl J Med* 2007; **357**:1821–8.
12. Okuda DT, Mowry EM, Beheshtian A, Waubant E, Baranzini SE, Goodin DS, *et al.* Incidental MRI anomalies suggestive of multiple sclerosis: the radiologically isolated syndrome. *Neurology* 2009; **72**:800–5.
13. Barkhof F, Filippi M, Miller DH, Scheltens P, Campi A, Polman CH, *et al.* Comparison of MRI criteria at first presentation to predict conversion to clinically definite multiple sclerosis. *Brain* 1997; **120**:2059–69.
14. Hanly JG, Urowitz MB, Su L, Bae SC, Gordon C, Wallace DJ, *et al.* Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC). Prospective analysis of neuropsychiatric events in an international disease inception cohort of patients with systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 2010; **69**:529–35.
15. McDonald WI, Compston A, Edan G, Goodkin D, Hartung HP, Lublin FD, *et al.* Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2001; **50**:121–7.
16. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, *et al.* Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension; European Society of Cardiology. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2007; **25**:1105–87.
17. Pérez-De-Lis M, Akasbi M, Sisó A, Díez-Cascon P, Brito-Zerón P, Díaz-Lagares C, *et al.* Cardiovascular risk factors in primary Sjögren's syndrome: a case-control study in 624 patients. *Lupus* 2010; **19**:941–8.
18. Chai J, Logigian EL. Neurological manifestations of primary Sjögren's syndrome. *Curr Opin Neurol* 2010; **23**:509–13.
19. Morgen K, McFarland HF, Pillemer SR. Central nervous system disease in primary Sjögren's syndrome: the role of magnetic resonance imaging. *Semin Arthritis Rheum* 2004; **34**:623–30.
20. Andonopoulos AP, Lagos G, Drosos AA, Moutsopoulos HM. The spectrum of neurological involvement in Sjögren's syndrome. *Br J Rheumatol* 1990; **29**:21–3.
21. Okuda DT. Unanticipated demyelinating pathology of the CNS. *Nat Rev Neurol* 2009; **5**:591–7.
22. Enzinger C, Fazekas F, Ropele S, Schmidt R. Progression of cerebral White matter lesions – clinical and radiological considerations. *J Neurol Sci* 2007; **257**:5–10.
23. Pantoni L. Cerebral small vessel disease: from pathogenesis and clinical characteristics to therapeutic challenges. *Lancet Neurol* 2010; **9**:689–701.
24. Chard D, Miller D. Is multiple sclerosis a generalized disease of the central nervous system? An MRI perspective. *Curr Opin Neurol* 2009; **22**:214–8.
25. Alexander EL, Beall SS, Gordon B, Selnes OA, Yannakakis GD, Patronas N, *et al.* Magnetic resonance imaging of cerebral lesions in patients with the Sjögren syndrome. *Ann Intern Med* 1988; **108**:815–23.
26. Pierot L, Sauve C, Leger JM, Martin N, Koeger AC, Wechsler B, *et al.* Asymptomatic cerebral involvement in Sjögren's syndrome: MRI findings of 15 cases. *Neuroradiology* 1993; **35**:378–80.
27. Escudero D, Latorre P, Codina M, Coll-Cantí J, Coll J. Central nervous system disease in Sjögren's syndrome. *Ann Med Interne* 1995; **146**:239–42.
28. Tajima Y, Mito Y, Owada Y, Tsukishima E, Moriwaka F, Tashiro K. Neurological manifestations of primary Sjögren's syndrome in Japanese patients. *Intern Med* 1997; **36**:690–3.
29. Govoni M, Bajocchi G, Rizzo N, Tola MR, Caniatti L, Tugnoli V, *et al.* Neurological involvement in primary Sjögren's syndrome: clinical and instrumental evaluation in a cohort of Italian patients. *Clin Rheumatol* 1999; **18**:299–303.
30. Coates T, Slavotinek JP, Rischmueller M, Schultz D, Anderson C, Dellamela M, *et al.* Cerebral white matter lesions in primary Sjögren's syndrome: a controlled study. *J Rheumatol* 1999; **26**:1301–5.
31. Belin C, Moroni C, Caillat-Vigneron N, Debray M, Baudin M, Dumas JL, *et al.* Central nervous system involvement in Sjögren's syndrome: evidence from neuropsychological testing and HMPAO-SPECT. *Ann Med Interne* 1999; **150**:598–604.
32. Lafitte C, Amoura Z, Cacoub P, Pradat-Diehl P, Picq C, Salas F, *et al.* Neurological complications of primary Sjögren's syndrome. *J Neurol* 2001; **248**:577–84.
33. Mataró M, Escudero D, Ariza M, Sánchez-Ojanguren J, Latorre P, Junqué C, *et al.* Magnetic resonance abnormalities associated with cognitive dysfunction in primary Sjögren syndrome. *J Neurol* 2003; **250**:1070–6.
34. Le Guern V, Belin C, Henegar C, Moroni C, Maillet D, Lacau C, *et al.* Cognitive function and 99mTc-ECD brain SPECT are significantly correlated in patients with primary Sjögren syndrome: a case-control study. *Ann Rheum Dis* 2010; **69**:132–7.
35. Alhomoud IA, Bohlega SA, Alkawi MZ, Alsemari AM, Omer SM, Alsenani FM. Primary Sjögren's syndrome with central nervous system involvement. *Saudi Med J* 2009; **30**:1067–72.
36. Gono T, Kawaguchi Y, Katsumata Y, Takagi K, Tochimoto A, Baba S, *et al.* Clinical manifestations of neurological involvement in primary Sjögren's syndrome. *Clin Rheumatol* 2011; **30**:485–90.
37. Harboe E, Beyer MK, Greve OJ, Gøransson LG, Tjensvoll AB, Kvaløy JT, *et al.* Cerebral white matter hyperintensities are not increased in patients with primary Sjögren's syndrome. *Eur J Neurol* 2009; **16**:576–81.
38. Sachdev P, Wen W, Chen X, Brodaty H. Progression of white matter hyperintensities in elderly individuals over 3 years. *Neurology* 2007; **68**:214–22.

39. Veglio F, Paglieri C, Rabbia F, Bisbocci D, Bergui M, Cerrato P. Hypertension and cerebrovascular damage. *Atherosclerosis* 2009; **205**:331–41.
40. Bokura H, Yamaguchi S, Iijima K, Nagai A, Oguro H. Metabolic syndrome is associated with silent ischemic brain lesions. *Stroke* 2008; **39**:1607–9.
41. den Heijer T, Launer LJ, Prins ND, van Dijk EJ, Vermeer SE, Hofman A, *et al.* Association between blood pressure, white matter lesions, and atrophy of the medial temporal lobe. *Neurology* 2005; **64**:263–7.
42. Skoog I, Lernfelt B, Landahl S, Palmertz B, Andreasson LA, Nilsson L, *et al.* 15-year longitudinal study of blood pressure and dementia. *Lancet* 1996; **347**:1141–5.
43. Schmidt R, Scheltens P, Erkinjuntti T, Pantoni L, Markus HS, Wallin A, *et al.* White matter lesion progression: a surrogate endpoint for trials in cerebral small-vessel disease. *Neurology* 2004; **63**:139–44.
44. Vrethem M, Ernerudh J, Lindström F, Skogh T. Immunoglobulins within the central nervous system in primary Sjögren's syndrome. *J Neurol Sci* 1990; **100**:186–92.
45. Debette S, Markus HS. The clinical importance of white matter hyperintensities on brain magnetic resonance imaging: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2010; **341**:c3666.
46. Ramos-Casals M, Tzioufas AG, Stone JH, Sisó A, Bosch X. Treatment of primary Sjögren syndrome: a systematic review. *JAMA* 2010; **304**:452–60.
47. Hawker K. B-cell-targeted treatment for multiple sclerosis: mechanism of action and clinical data. *Curr Opin Neurol* 2008; **21**:S19–25.

White matter abnormalities in primary Sjögren syndrome.

M. Akasbi, J. Berenguer, A. Saiz, P. Brito-Zerón, M. Pérez-De-Lis, A. Bové, C. Diaz-Lagares, S. Retamozo, Y. Blanco, R. Perez-Alvarez, X. Bosch, A. Sisó, F. Graus, M. Ramos-Casals. *QJM-An Int J Med* 2012 May; 105(5): 433-443

OBJETIVOS

1. Describir las principales características de los pacientes con síndrome de Sjögren primario y lesiones de la sustancia blanca estudiados en una unidad especializada en el síndrome de Sjögren, centrándose en las posibles asociaciones con la expresión sistémica del SS, el perfil inmunológico y los factores de riesgo cerebrovascular.
2. Caracterización de los tipos de lesiones de sustancia blanca según su etiología y sus características clínicas y epidemiológicas.
3. Analizar los posibles factores predictores de lesiones de sustancia blanca en los pacientes con SS.
4. Analizar si en la población de pacientes a los que se realizó una prueba de imagen cerebral por sospecha de afección neurológica, existen diferencias entre los pacientes con y sin lesiones en sustancia blanca, atendiendo a las características clínicas, terapias recibidas, datos de laboratorio y factores de riesgo cardiovascular.

PRINCIPALES RESULTADOS

1. En cincuenta y un (16%) pacientes se realizó al menos un estudio de neuroimagen, y 25 de ellos presentaron lesiones en sustancia blanca.
2. Las lesiones de sustancia blanca se clasificaron como cambios vasculares patológicos en 21 pacientes y como lesiones inflamatorias / desmielinizantes (similares a la EM) en 4 que cumplían los criterios de Barkhof de RM.
3. Los pacientes con lesiones inflamatorias / desmielinizantes eran más jóvenes (53,7 vs 73,5 años) y tenían una menor frecuencia de hipertensión arterial (25% vs 86%) y de alteración del índice de filtrado glomerular (MDRD) (0% vs 70%) en comparación con los pacientes con lesiones vasculares.

-
4. Los pacientes con lesiones en sustancia blanca, tenían una edad media mayor en el momento de identificación de la lesión en sustancia blanca, habían recibido antipalúdicos con menor frecuencia, presentaban menor frecuencia de leucopenia y de anticuerpos anti-La / SS-B y presentaban una mayor frecuencia de factores de riesgo cardiovascular respecto a los pacientes sin lesiones en sustancia blanca.
 5. Se ha identificado la hipertensión y los niveles de c-HDL como predictores independientes de lesiones en sustancia blanca en los pacientes con SS primario.

CONCLUSIONES

Los estudios de neuroimagen revelaron lesiones de sustancia blanca en el 49% de los pacientes con SS primario y sospecha de afección neurológica. Las lesiones de sustancia blanca fueron identificadas como cambios vasculares patológicos en el 80% de los pacientes, y la hipertensión y los niveles de c-HDL como factores predictivos de esta asociación. Las lesiones de sustancia blanca en pacientes con SS primario se asociaron mayoritariamente a factores de riesgo cerebrovascular, presentes en más del 90% de los pacientes y a edad avanzada.

ARTÍCULO II

Classification and characterisation of peripheral neuropathies in 102 patients with primary Sjögren's syndrome

P. Brito-Zerón¹, M. Akasbi^{1,4}, X. Bosch², A. Bové¹, M. Pérez-De-Lis⁵, C. Diaz-Lagares¹, S. Retamozo¹, M. Gandía⁶, R. Pérez-Alvarez⁵, M.J. Soto-Cárdenas⁶, A. Sisó⁷, J. Valls-Sole³, F. Graus³, M. Ramos-Casals¹

¹Sjögren Syndrome Research Group (AGAUR), Laboratory of Autoimmune Diseases Josep Font, Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Department of Autoimmune Disease and ²Department of Internal Medicine, ICMiD, Barcelona; ³Department of Neurology, Hospital Clínic, IDIBAPS, Barcelona; ⁴Department of Internal Medicine, Hospital Infanta Leonor, Madrid; ⁵Department of Internal Medicine, Hospital do Meixoeiro, Vigo; ⁶Department of Medicine, Hospital Puerta del Mar, University of Cádiz, Cádiz; ⁷Primary Care Research Group, IDIBAPS, Centre d'Assistència Primària ABS Les Corts (AS), GESCLINIC, Barcelona, Spain.

Abstract

Objectives

This paper aims to analyse the etiology, characterisation and outcomes of the different types of peripheral neuropathy in patients with primary Sjögren's syndrome (SS) and their association with clinical and immunological disease expression.

Methods

A total of 563 consecutive patients diagnosed with primary SS were evaluated. We retrospectively assessed the results of nerve conduction studies carried out in patients with suspected peripheral nervous system involvement. Peripheral neuropathies were classified into mononeuropathy, mononeuropathy multiplex, polyneuropathy and neuronopathy according to the patterns evidenced by electrodiagnostic studies.

Results

Nerve conduction studies were carried out in 158/563 (28%) SS patients. The results were normal in 49 and abnormal in 109 patients, in whom peripheral neuropathy was diagnosed in 102. After excluding patients with neuropathy associated with other diseases and patients with entrapment mononeuropathies, 55/563 (10%) patients were classified as having SS-related peripheral neuropathy, including axonal sensorimotor polyneuropathy (n=24), pure sensory neuronopathy (n=15), mononeuropathy multiplex (n=15) and demyelinating polyradiculoneuropathy (n=1). In spite of therapy, clinical progression measured by the MOHS scale was observed in 12% of patients with axonal polyneuropathy, 13% of those with mononeuropathy multiplex and 47% of those with neuronopathy. Survival was significantly reduced in patients with peripheral neuropathy (especially in those with mononeuropathy multiplex and axonal polyneuropathy) in comparison with the control group (log rank =0.001).

Conclusion

We found a prevalence of SS-related peripheral neuropathy of 10%. Classification of neuropathy according to the clinical presentation and electrodiagnostic tests may be useful in determining the functional outcome, therapeutic response and survival.

Key words

primary Sjögren's syndrome, peripheral neuropathy, neuronopathy, vasculitis, focal nerve entrapment

Pilar Brito-Zerón, MD, PhD*

Miriam Akasbi, MD*

Xavier Bosch, MD, PhD

Albert Bové, MD, PhD

Marta Pérez-De-Lis, MD, PhD

Candido Díaz-Lagares, MD

Soledad Retamozo, MD

Myriam Gandía, MD

Roberto Pérez-Alvarez, MD

M^a José Soto-Cárdenas, MD, PhD

Antoni Sisó, MD, PhD

Josep Valls-Sole, MD, PhD

Francesc Graus, MD, PhD

Manuel Ramos-Casals, MD, PhD

*These two authors contributed equally to the present work.

Please address correspondence and reprint requests to:

Dr Manuel Ramos-Casals, MD, PhD,

Servei de Malalties Autoimmunes,

Hospital Clínic,

C/Villarroel 170,

08036-Barcelona, Spain.

E-mail: mramos@clinic.ub.es

Received on March 10, 2012; accepted in revised form on April 19, 2012.

© Copyright CLINICAL AND

EXPERIMENTAL RHEUMATOLOGY 2012.

Introduction

Sjögren's syndrome (SS) is a systemic autoimmune disease that presents with sicca symptomatology of the main mucosal surfaces (1). The main sicca features (xerophthalmia and xerostomia) are determined by specific ocular (Rose Bengal staining, Schirmer test) and oral (salivary flow measurement, parotid scintigraphy) tests. The histological hallmark is focal lymphocytic infiltration of the exocrine glands, determined by biopsy of the minor labial salivary glands (2). The spectrum of the disease extends from sicca syndrome to systemic involvement (extraglandular manifestations) and may be complicated by the development of lymphoma. Patients with SS present a broad spectrum of analytical features (cytopenias, hypergammaglobulinaemia) and autoantibodies, of which antinuclear antibodies (ANA) are the most-frequently detected, anti-Ro/SS-A the most specific, and cryoglobulins and hypocomplementaemia the main prognostic markers (3).

Peripheral neuropathy has been reported to have a prevalence of 2–11% in large series of unselected patients with primary SS (4, 5) and is one of the most frequent extraglandular features of this disease. The diagnosis of patients with peripheral neuropathy requires exhaustive evaluation of signs and symptoms, followed by confirmation by electrodiagnostic studies, which are useful in establishing the type of neuropathy (mononeuropathy, mononeuropathy multiplex or polyneuropathy) and whether it is primarily demyelinating or axonal (6). Axonal polyneuropathy and mononeuropathy multiplex are the most frequent types of peripheral neuropathy in primary SS (7), together with pure sensory neuronopathy, which is caused by damage to the sensory neurons of the dorsal root and ganglionic ganglia (8–11). There are few specific studies of peripheral neuropathy in primary SS, with limited data available on the differentiated patterns of clinical and immunological expression of the different subtypes of neuropathy and their relationship with concomitant etiologies other than SS. Two recent studies have described the characteris-

tics of 30 and 36 French patients with primary SS and peripheral neuropathy (12, 13), respectively, although there were significant differences in the study design and classification of peripheral neuropathy, thus limiting comparison between the two studies.

The aim of this case-control study was to describe the main characteristics of patients with primary SS diagnosed with peripheral neuropathy in a specialist SS unit, focusing on the etiology, characterisation and outcomes of the different types of peripheral neuropathy and their association with the clinical and immunological expression of primary SS.

Materials and methods

Patients

A total of 563 consecutive patients were evaluated by our unit between January 1990 and December 2010 and diagnosed with primary SS according to: i) fulfillment of at least four of the six 1993 European classification criteria including either positive autoantibodies (ANA, RF, anti-Ro and/or anti-La) or salivary biopsy as a mandatory criteria, and ii) exclusion of other possible causes of sicca syndrome (infiltrative processes, infections or neoplasia) and other concomitant systemic autoimmune diseases. Extraglandular involvement in primary SS was evaluated according to the 2010 EULAR Sjögren's syndrome disease activity index (14). Associated organ-specific autoimmune diseases (thyroid, liver and pancreatic diseases) and neoplasias were also collected. All patients were followed up prospectively with regular visits at 6–12 month intervals, and clinical and laboratory data were collected and computerised according to the standard protocol of the SEMI guidelines (4). The study design conformed to current Spanish ethical standards. Due to the anonymous nature of the study, informed patient consent was not required.

Neurological evaluation

We retrospectively evaluated the results of the nerve conduction studies carried out in patients with suspected peripheral nervous system involvement including paraesthesiae, distal numbness, weak-

Funding: this work was supported by Grants La Marató de TV3 (071810) and Fondo de Investigaciones Sanitarias (080103).

Competing interests: none declared.

ness and/or neuropathic pain in the upper or lower limbs. Needle electromyography (EMG) was performed in distal lower limb muscles by two experienced neurologists (J. Valls-Sole and F. Graus), and peripheral neuropathies were classified into mononeuropathy, mononeuropathy multiplex, polyneuropathy and neuronopathy, according to the patterns seen in electrodiagnostic studies detailed in previous studies (9–11, 15) and following the definitions of the American Academy of Neurology and the American Association of Electrodiagnostic Medicine (16). Cut-off values were considered from previous work done in the same laboratory in a series of healthy subjects (15). Conventional nerve conduction studies were carried out in the common peroneal, posterior tibial, sural, median, and ulnar nerves. Long latency reflex responses were studied in the legs: the H reflex was examined in the soleus muscles, the T wave in the soleus and biceps brachii muscles, and the F wave in the posterior tibial and median nerves. Somatosensory evoked cortical potentials recorded on the scalp were tested bilaterally by the stimulation of the median nerve at the wrist and the posterior tibial nerve at the ankle. The blink reflex was studied by electrical stimulation of the supraorbital nerve. Other neurological disorders (such as central nervous system, medullary, or muscular processes) were ruled out by differential diagnosis and, when necessary, by EMG, nerve or muscle biopsy, cerebrospinal fluid analysis, measurement of somatosensory evoked potentials and neuroimage techniques. Patients in whom the electrophysiological studies showed signs of peripheral neuropathy were selected as the study population and those with normal results as unmatched controls.

The evolution of neuropathy was classified as acute, subacute, chronic progressive or relapsing (17). The clinical outcome was assessed using the Modified Oxford Handicap Scale (MOHS) (18): 0=no symptoms; 1=minor symptoms not interfering with lifestyle; 2=minor handicap with symptoms leading to some restriction in lifestyle but not interfering with the patient's capacity to look after himself or herself;

3=moderate handicap with symptoms that significantly restrict lifestyle and prevent totally independent existence; 4=moderately severe handicap with symptoms that clearly prevent independent existence though not needing constant attention; 5=severe handicap leading to total dependence and requiring constant attention during night and day; 6=death. MOHS was evaluated at the diagnosis of peripheral neuropathy and at the end of follow-up. Patients were classified into 2 groups corresponding to minor-moderate disability (MOHS score ≤ 2) and severe disability (MOHS > 2), respectively, according to previous studies (12).

Statistical analysis

The comparisons between dichotomic variables and the variable "type of neuropathy" (axonal polyneuropathy, pure sensory neuronopathy and mononeuropathy multiplex) were made using a chi-square comparison of a 2x3 table, including calculation of the Pearson chi-square (which is specified as the *p*-value in the tables), the likelihood-ratio chi-square and Yates' corrected chi-square (continuity correction). Continuous variables were analysed with the Student's *t*-test in large samples of similar variance, with results indicated as mean $\pm$ standard error of the mean (SEM), and with the nonparametric Mann-Whitney U-test for small samples, with results indicated as median and interquartiles. A two-tailed value of $p < 0.05$ was taken to indicate statistical significance. When several independent variables appeared to have statistical significance in the univariate analysis, a multivariate logistic regression analysis was performed using a backward conditional stepwise method allowed adjustment for age, sex and the variables that were statistically significant in the univariate analysis. The statistical analysis was performed with the SPSS programme (SPSS, Chicago, IL).

Results

a) Classification of peripheral neuropathies

Nerve conduction studies were carried out in 158 (28%) of the 563 patients included in our cohort: 102 patients

showed signs of peripheral neuropathy, 49 patients had results within normal limits and 7 patients had other types of neuromuscular diseases (myelopathy in 2 cases and myopathy in 5). Of the 102 patients with peripheral neuropathy, neuropathy was attributed to etiologies other than SS in 11 patients (including radiculopathy, neoplasia, chemotherapy and amyloidosis), while 36 patients had mononeuropathies due to focal entrapments.

Autoimmune neuropathies related to primary SS were diagnosed in 55/563 (10%) patients, including axonal sensorimotor polyneuropathy ($n=24$), pure sensory neuronopathy ($n=15$), mononeuropathy multiplex ($n=15$) and demyelinating polyradiculoneuropathy ($n=1$). There were 48 females and 7 males, with a mean age of 57.9 years at SS diagnosis and 60.1 years at diagnosis of polyneuropathy. With respect to the time of diagnosis of the neuropathy, which was defined as the first pathologic EMG result, 29 (53%) patients were diagnosed before diagnosis of primary SS; in the remaining SS patients (47%), peripheral neuropathy was diagnosed during the SS course.

Table I summarises the principal differences in the main clinical features and associated processes between SS patients with autoimmune peripheral neuropathies and the control group (SS patients with normal nerve conduction studies). Patients with autoimmune neuropathies were more frequently male (13% vs. 0%, $p=0.013$) and had a higher frequency of vasculitis (37% vs. 6%, $p<0.001$), cryoglobulinaemia (24% vs. 7%, $p=0.027$), hypocomplementaemia (41% vs. 12%, $p=0.002$) and monoclonal gammopathy (30% vs. 6%, $p=0.008$) in comparison with the control group. Multivariate analysis showed that gender ($p=0.002$) and vasculitis ($p<0.001$) were significantly associated with peripheral neuropathy.

b) Characterisation of SS-related peripheral neuropathies

– Axonal sensorimotor polyneuropathy. There were 19 females and 5 males, with a mean age of 64.9 years at SS diagnosis and 66.5 years at diagnosis of polyneuropathy. Axonal polyneu-

Table I. Principal differences in the main clinical features and associated processes between SS patients with autoimmune peripheral neuropathies and the control group (SS patients with normal nerve conduction studies).

	SS-related peripheral neuropathy n=54	SS with normal electromyogram n=49	Bilateral p-value
Gender (male)	7 (13%)	0 (0%)	0.013*
Age at SS diagnosis (mean $\pm$ SEM)	57.80 $\pm$ 2.08	52.53 $\pm$ 2.07	0.077
Xerostomia	54 (100%)	48 (98%)	0.476
Xerophthalmia	52 (96%)	49 (100%)	0.496
Positive ocular tests	50/52 (96%)	40/44 (91%)	0.408
Severe involvement in parotid scintigraphy (grades III-IV)	14/42 (59%)	25/40 (62%)	0.824
Positive salivary gland biopsy	30/31 (97%)	25/31 (81%)	0.104
Parotid enlargement	16 (30%)	7 (14%)	0.096
Articular involvement	28 (52%)	34 (69%)	0.075
Raynaud phenomenon	9 (17%)	12 (24%)	0.341
Vasculitis	20 (37%)	3 (6%)	<0.001*
Interstitial lung disease	5 (9%)	4 (8%)	1.000
Renal involvement	4 (7%)	1 (2%)	0.326
CNS involvement	17 (31%)	7 (14%)	0.061
Autoimmune liver disease	6 (11%)	2 (4%)	0.274
Pancreatitis	3 (6%)	0 (0%)	0.244
Thyroiditis	21/51 (41%)	17/48 (35%)	0.680
Neoplasia	9 (17%)	4 (8%)	0.243
ESR > 50 mm/h	21/53 (40%)	16/45 (36%)	0.835
Anaemia (Hb < 11 g/dL)	29 (54%)	19 (39%)	0.167
Leukopenia (<4000/mm ³)	14 (26%)	9 (18%)	0.478
Thrombocytopenia (<150000/mm ³)	12 (22%)	6 (12%)	0.205
Mean circulating gammaglobulins (%)	21.52 $\pm$ 1.17	19.53 $\pm$ 1.03	0.211
Antinuclear antibodies	43 (80%)	43 (88%)	0.300
Rheumatoid factor	27 (50%)	27 (55%)	0.694
Anti-Ro/La antibodies	28 (52%)	27 (55%)	0.844
Fulfillment of 2002 criteria	43 (80%)	41 (84%)	0.622
Monoclonal gammopathy	12/40 (30%)	2/35 (6%)	0.008
Cryoglobulins	12/50 (24%)	3/44 (7%)	0.027
Hypocomplementemia	22 (41%)	6 (12%)	0.002

*Statistically significant in the multivariate adjusted model.

ropathy was diagnosed prior to SS in 6 patients (a mean of 3.83 years before the diagnosis of SS, range 1–10 years), simultaneously with SS in 5 patients and posterior to the diagnosis of SS in the remaining 13 patients (a mean of 5.08 years later, range 1–19 years). Clinical manifestations included paraesthesiae/numbness (n=19), distal pain (n=7) and weakness (n=3); neurological symptoms involved the lower (n=24) and upper (n=5) limbs. Twelve patients were treated with oral corticosteroids (0.5–1 mg/kg/day). Immunosuppressive agents were added in 6 cases (cyclophosphamide and azathioprine, 3 cases each) and intravenous immunoglobulins in one. Seven patients were treated symptomatically (gabapentin or carbamazepine) and 5 received no treatment due to advanced age and/or mild symptoms. Patients were followed for a mean of 73

months. With respect to neuropathy, 21 patients showed neurological improvement or stabilisation (MOHS $\leq$ than at diagnosis) and 3 worsened (MOHS > than at diagnosis). Nerve conduction studies were repeated in 14 patients after a mean follow-up of 29 months: 10 patients showed no significant changes, 3 progression of neuropathy and one patient presented normalisation of the electrophysiological studies. The main associated processes developed during the follow-up were systemic vasculitides (n=5), cardiovascular disease (n=2), autonomic dysautonomy (n=1) and neoplasia (n=1). Five patients died due to infection (n=3), systemic cryoglobulinaemia (n=1) and myocardial infarction (n=1).

– *Mononeuropathy multiplex*. There were 14 females and one male, with a mean age of 54.1 years at SS diagnosis and 55.9 years at diagnosis of

neuropathy. Mononeuropathy multiplex was diagnosed prior to SS in 4 patients (a mean of 2 years before the diagnosis of SS, range 1–3 years), simultaneously with SS in 5 patients and posterior to the diagnosis of SS in the remaining 6 patients (a mean of 5.83 years later, range 1–20 years). Clinical manifestations included paraesthesiae/numbness (n=13), weakness (n=1) and distal pain (n=2); neurological symptoms involved the lower (n=15) and upper (n=7) limbs. All patients were treated with oral corticosteroids (0.5–1 mg/kg/day) and immunosuppressive agents were added in 6 cases (cyclophosphamide in 3, mycophenolate in 2, azathioprine in 1), except one (due to advanced age and mild symptoms). Patients were followed for a mean of 84 months. With respect to neuropathy, 13 patients showed neurological improvement or stabilisation (MOHS $\leq$ than at diagnosis) and 2 worsened (MOHS > than at diagnosis). Nerve conduction studies were repeated in 10 patients after a mean follow-up of 24 months: 5 patients showed no significant changes, one patient evolved to polyneuropathy, one showed progression and three patients presented normalisation of results. The main associated processes developed during the follow-up were systemic vasculitides (n=6) and neoplasia (n=3). Five patients died due to infection (n=1), systemic cryoglobulinaemia (n=1), lung cancer (n=1), renal failure (n=1) and chronic pulmonary disease (n=1).

– *Pure sensory neuronopathy*. There were 14 females and one male with a mean age of 49.7 years at SS diagnosis and 50 years at diagnosis of neuronopathy. Pure sensory neuronopathy was diagnosed prior to SS in 4 patients (a mean of 3.25 years before the diagnosis of SS, range 1–6 years), simultaneously with SS in 6 patients and posterior to the diagnosis of SS in the remaining 5 patients (a mean of 3.4 years later, range 1–8 years). Clinical manifestations included numbness and paresthesias (15 patients), trigeminal neuropathy (6 patients), ataxia (4 patients) and Adie's pupil (3 patients). Severe involvement of the upper extremities was associated with pseudoathetosis and

Table II. Principal differences in the main clinical features and associated processes between patients with axonal polyneuropathy (PN), pure sensory neuronopathy (PSN) and mononeuropathy multiplex (MM); *p*-values indicate significant differences with respect to the other two types of neuropathies.

	PN n=24	PSN n=15	MM n=15
Gender (male)	5 (21%)	1 (7%)	1 (7%)
Age at SS diagnosis (mean±SEM)	65.12±2.31	49.73±3.53 ^{0.003}	54.13±4.53
Xerostomia	24 (100%)	15 (100%)	15 (100%)
Xerophthalmia	22 (92%)	15 (100%)	15 (100%)
Positive ocular tests	23/24 (96%)	14/15 (93%)	13/13 (100%)
Severe involvement in parotid scintigraphy (grades III-IV)	9/20 (45%)	7/12 (58%)	9/10 (90%) ^{0.031}
Positive salivary gland biopsy	12/13 (92%)	11/11 (100%)	7/7 (100%)
Parotid enlargement	5 (21%)	5 (33%)	6 (40%)
Articular involvement	14 (58%)	5 (33%)	9 (60%)
Arthritis	4 (17%)	2 (13%)	4 (27%)
Raynaud phenomenon	1 (4%) ^{0.033}	4 (27%)	4 (27%)
Vasculitis	6 (25%)	5 (33%)	9 (60%) ^{0.03}
Interstitial lung disease	2 (8%)	0 (0%)	3 (20%)
Renal involvement	1 (4%)	1 (7%)	2 (13%)
CNS involvement	5 (21%)	8 (53%) ^{0.049}	4 (27%)
Autoimmune liver disease	1 (4%)	2 (13%)	3 (20%)
Pancreatitis	1 (4%)	1 (7%)	1 (7%)
Thyroiditis	9 (39%)	7 (50%)	5 (36%)
Neoplasia	4 (17%)	3 (20%)	2 (13%)
ESR > 50 mm/h	8 (33%)	2 (14%) ^{0.017}	11 (73%)
Anaemia (Hb < 11 g/dL)	13 (54%)	4 (27%) ^{0.013}	12 (80%)
Leukopenia (<4000/mm ³)	4 (17%)	4 (27%)	6 (40%)
Thrombocytopenia (<150000/mm ³)	7 (29%)	2 (13%)	3 (20%)
Mean circulating gammaglobulins (%)	19.87±1.75	19.30±1.89	26.12±2.17 ^{0.04}
Antinuclear antibodies	20 (83%)	9 (60%) ^{0.036}	14 (93%)
Rheumatoid factor	7 (29%) ^{0.014}	10 (67%)	10 (67%)
Anti-Ro/La	10 (42%)	8 (53%)	10 (67%)
2002 criteria	16 (67%) ^{0.046}	15 (100%)	12 (80%)
Monoclonal gammopathy	7/19 (37%)	1/10 (10%)	4/11 (36%)
Cryoglobulins	5/22 (23%)	1/14 (7%)	6/14 (43%)
Hypocomplementemia	10 (42%)	3 (20%) ^{0.05}	9 (60%)

loss of spatial discrimination in 5 patients. All patients suffered loss of proprioceptive and kinesthetic sensitivity. Twelve patients were treated with oral corticosteroids (0.5–1 mg/kg/day) and immunosuppressive agents were added in 4 cases (cyclophosphamide in 2, azathioprine in 2). Four patients were treated with intravenous immunoglobulins and 2 with rituximab. In spite of therapy, the neuropathy remained insidious and chronically progressive in most patients, although minor improvement or stabilisation was observed in patients treated with intravenous immunoglobulins and rituximab. Patients were followed for a mean of 106 months. With respect to neuropathy, 8 patients showed neurological improvement or stabilisation (MOHS ≤ than at diagnosis) and 7 worsened (MOHS > than at diagnosis). Nerve conduction studies were repeated in 9 patients after a mean follow-up of 77 months: 3

patients showed no significant changes and 6 progression of neuropathy. The main associated processes developed during the follow-up were cardiovascular disease (n=2) and autonomic dysautonomy (n=2). Two patients died due to infection (n=1) and myocardial infarction (n=1).

c) Comparison between the main types of SS-related peripheral neuropathy.

Table II summarises the principal differences in the main clinical features and associated processes between patients with axonal polyneuropathy, mononeuropathy multiplex and pure sensory neuronopathy. In comparison with the other two types of neuropathy, patients with mononeuropathy multiplex had a higher prevalence of severe scintigraphic involvement (*p*=0.031) and vasculitis (*p*=0.03), those with axonal polyneuropathy a lower prevalence of Raynaud phenomenon (*p*=0.033), RF

(*p*=0.036) and fulfillment of the 2002 criteria (*p*=0.046) and a higher prevalence of cardiovascular risk factors (*p*=0.006) and hypertension (*p*=0.007), and patients with pure sensory neuronopathy a higher frequency of CNS involvement (*p*=0.049) and a lower prevalence of high ESR (*p*=0.017), anaemia (*p*=0.013), ANA (*p*=0.036) and hypocomplementaemia (*p*=0.05). Survival was significantly reduced in patients with peripheral neuropathy (especially in those with mononeuropathy multiplex and axonal polyneuropathy) in comparison with the control group (Fig. 1, log rank =0.001).

Discussion

Peripheral neuropathy is a common neurological disease with an overall prevalence of around 2%, rising to 8% in people aged >55 years (19). A combination of clinical findings, electrodiagnostic tests and personalised laboratory investigations allows most neuropathies to be categorised by subtype and etiology, which permits rational assessment of the prognosis and a tailored therapeutic approach. In primary SS, one of the systemic autoimmune diseases most often associated with peripheral neuropathy, the wide range of peripheral nerve diseases makes clear definitions of the different subtypes of neuropathy essential. Electrodiagnostic tests show the predominant pathophysiology (demyelinating or axonal) and the anatomical distribution (mononeuropathy, mononeuropathy multiplex or polyneuropathy) (6). We found a prevalence of peripheral neuropathy of 10% in our primary SS patients, using the same classification stated by Delalande *et al.* (12) into four electrodiagnostic patterns. In contrast, a recent study (13) has classified neuropathies according to clinical patterns (ataxic neuropathy, nonataxic sensory neuropathy and sensorimotor neuropathy), thus limiting comparison between the studies. However, classification of peripheral neuropathies according to electrodiagnostic patterns provides a more accurate profile of the type of neuropathy and the possible causes, and may suggest more specific treatment options (6). The clearly-differentiated patterns of

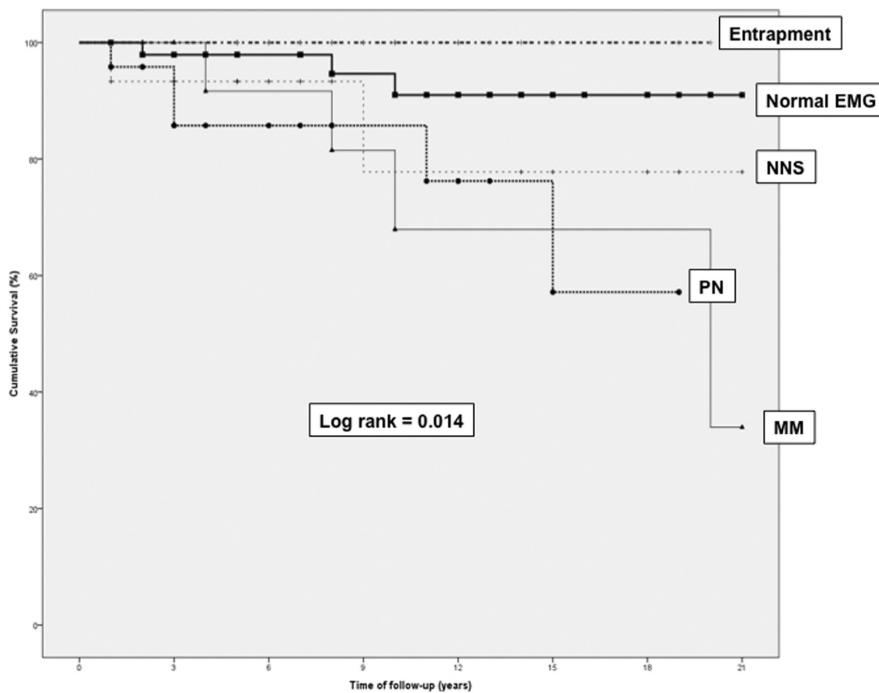


Fig. 1. Kaplan-Meier survival curves according to the results of the electrodiagnostic tests at diagnosis of neuropathy.

expression of the three main peripheral neuropathies identified in our cohort (axonal polyneuropathy, pure sensory neuronopathy and mononeuropathy multiplex) suggests the utility of classifying peripheral neuropathies according to the electrodiagnostic findings.

As in the general population, the most common type of polyneuropathy in our patients with primary SS was axonal symmetrical polyneuropathy, whose differential diagnosis is broad. The classification of polyneuropathy as demyelinating or axonal provides a more accurate etiological approach. Demyelinating polyneuropathy may be inherited (Charcot-Marie-Tooth disease) or acquired (CIDP or paraproteinaemic polyneuropathy), while symmetrical axonal sensorimotor polyneuropathy is mainly related to autoimmune, endocrine or metabolic diseases, or external causes (drugs, toxins). Chronic polyneuropathy is classified as idiopathic in 20–25% of patients (6). Our study reports the largest number of patients with SS-related axonal polyneuropathy from a single centre: of the 27 patients, polyneuropathy clearly attributed to etiologies other than primary SS in only 3 cases. The remaining 24 patients had a characteristic profile con-

sisting of older age, a low frequency of systemic/immunological SS-related features and fulfilment of the 2002 criteria, and a high frequency of monoclonal gammopathy and cardiovascular risk factors. Some of these features (age >55 years, monoclonal gammopathy, metabolic disease) are associated with a higher risk of peripheral neuropathy in the general population (6). This suggests that the etiology of axonal polyneuropathy in primary SS may extend beyond the autoimmune disease itself. Therefore, specific evaluation of possible underlying haematological disease, combined with monitoring and control of cardiovascular risk factors, should be recommended in SS patients with axonal polyneuropathy.

In this study, axonal polyneuropathy was the type of neuropathy with the lowest frequency of SS-related immunological markers (Ro/La, RF), as reported in previous studies (12, 13, 20, 21). This may influence the diagnostic approach, especially because neuropathy was diagnosed before or simultaneously with SS diagnosis in nearly half these patients. Because the fulfilment of SS criteria requires positive anti-Ro/La or a salivary biopsy, a biopsy would therefore be mandatory to con-

firm SS in patients presenting with axonal polyneuropathy, sicca features and negative Ro/La antibodies. Taking into account the predominantly good evolution found in our patients with SS-related axonal polyneuropathy (only 12% progressed during the followup), a conservative approach may be recommended at diagnosis, centring on controlling neuropathic symptoms and associated cardiovascular risk factors. Treatment with prednisone 60 mg daily may be initiated especially in patients with an acute/severe presentation, although the aim should be to withdraw treatment as soon as possible. If the response is inadequate or adverse effects are not tolerated, the next step may be IVIG or rituximab, combined with a renewed search for associated medical conditions unrelated to primary SS.

Pure sensory neuropathy (PSN) affected less than 3% of our primary SS patients. Both the presentation and the patient profile were clearly different from those of patients with axonal polyneuropathy. Clinically, PSN was characterised by asymmetrical sensory involvement, usually starting in the upper limbs and predominantly affecting kinesthetic and vibratory sensations, with some patients also having associated Adie's pupil or trigeminal sensory involvement. We described the outcome of 15 patients with primary SS and PSN and found similar results to previous studies (12, 22, 23). PNS preceded or coincided with the diagnosis of SS in two thirds of cases, therefore, SS should be discarded in all patients presenting with PNS, including both a salivary biopsy and anti-Ro/La antibody testing for the reason described above. At the onset of neuropathy, sensory involvement may be unilateral and may mimic lesions in the spinal cord or thalamus, in which case magnetic resonance studies may be required. SS patients with PNS were overwhelmingly female, had a younger age at diagnosis of SS and a lower frequency of analytical markers often associated with chronic inflammatory processes (high ESR, anaemia) and immunological markers (hypergammaglobulinaemia, ANA and hypocomplementaemia). PSN was chronic and insidious

in most patients, with a poor response to treatment with corticosteroids or immunosuppressive agents, although stabilisation of symptomatology (spontaneously or after treatment with intravenous immunoglobulins or rituximab) was observed (24-26). The importance of the diagnosis of PSN lies in the fact that it may precede the diagnosis of primary SS, it is not associated with systemic vasculitis, and treatment with standard immunosuppression is often ineffective (27).

As recommended in the general guidelines to manage peripheral neuropathies (6), the diagnosis of patients with suspected multiplex mononeuropathy is also urgent in primary SS, since many of these patients have vasculitis (in our series, nearly two thirds of cases, mainly associated with cryoglobulinaemia). The main symptoms at presentation included distal paresthesiae, with painful and/or burning sensations in the lower limbs, which often worsens at night. The profile of the SS patient with multiplex mononeuropathy is clearly different from that of patients with other types of peripheral neuropathy, not only due to the strong association with underlying vasculitis, but also to the high prevalence of severe parotid involvement, extraglandular features, cytopenias and immunological markers. This is consistent with a patient profile of "high systemic activity". In contrast to polyneuropathies, the therapeutic response of patients with multiplex mononeuropathy to corticosteroids and immunosuppressive agents was excellent (28). However, this was not associated with a better prognosis, but rather the contrary. SS patients with multiplex mononeuropathy had the lowest survival rate, due not to neuropathic involvement, but to the underlying systemic vasculitis. This emphasises the need for early identification of neurological symptoms suggestive of multiplex mononeuropathy and initiation of therapy.

Possible concerns in observational retrospective studies include that objective studies are not available for all patients during the follow-up and selection bias (in our study, only symptomatic patients with altered EMG results were included). This patient profile excluded

patients with small fiber neuropathy (in whom EMG is normal and diagnosis is carried out by cutaneous biopsy) and makes it impossible to extrapolate our results to the whole population of primary SS patients. In addition, application of subjective scores to evaluate neurological outcomes has the limitation of the possible influence of other processes associated with SS such as fibromyalgia, a diagnosis that was excluded in our patients with SS-related peripheral neuropathy. The retrospective design and the wide variety of therapies used also limits an adequate evaluation of the neurological response to the treatment. Nevertheless, in spite of these limitations, we believe that the recruitment of 55 patients with SS-related peripheral neuropathy is significant and permits useful information on the characteristics and outcomes to be obtained.

Peripheral neuropathy is one of the most frequent extraglandular manifestations of primary SS and was found in 10% of our patients. Electrodiagnostic tests confirmed peripheral neuropathy in two out of three patients in whom there was clinical suspicion of peripheral neuropathy. Axonal sensorimotor neuropathy was the most frequent type of neuropathy, pure sensory neuropathy the most disabling in the long-term and multiplex mononeuropathy having the poorest survival. Although therapeutic management may be often discouraging (especially in pure sensory neuropathy), early identification of the type of neuropathy and the associated processes (vasculitis, cardiovascular disease) is essential in order to improve the prognosis and outcomes of SS patients affected by peripheral neuropathy.

Acknowledgements

We wish to thank David Buss for his editorial assistance.

References

1. RAMOS-CASALS M, BRITO-ZERÓN P, SISÓ-ALMIRALL A, BOSCH X: Primary Sjögren syndrome: from suspicion to diagnosis. *BMJ* 2012 (in press).
2. KASSAN SS, MOUTSOPOULOS HM: Clinical manifestations and early diagnosis of Sjögren syndrome. *Arch Intern Med* 2004; 164: 1275-84.
3. RAMOS-CASALS M, TZIOUFAS AG, FONT J:

Primary Sjögren's syndrome: new clinical and therapeutic concepts. *Ann Rheum Dis* 2005; 64: 347-54.

4. RAMOS-CASALS M, SOLANS R, ROSAS J *et al.*; GEMESS STUDY GROUP: Primary Sjögren syndrome in Spain: clinical and immunologic expression in 1010 patients. *Medicine* 2008; 87: 210-9.
5. PAVLAKIS PP, ALEXOPOULOS H, KOSMIDIS ML *et al.*: Peripheral neuropathies in Sjögren syndrome: a new reappraisal. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2011; 82: 798-802.
6. ENGLAND JD, ASBURY AK: Peripheral neuropathy. *Lancet* 2004; 363: 2151-61.
7. RAMOS-CASALS M, FONT J: Primary Sjögren syndrome. In "Current Diagnosis & Treatment in Rheumatology", Eds. IMBODEN J, HELLMAN D, STONE JH, Editorial McGraw-Hill, New York 2007, pp 237-245.
8. MALINOW K, YANNAKAKIS GD, GLUSMAN SM *et al.*: Subacute sensory neuronopathy secondary to dorsal root ganglionitis in primary Sjögren's syndrome. *Ann Neurol* 1986; 20: 535-7.
9. GRAUS F, POU A, KANTEREWICZ E, ANDERSON NE: Sensory neuronopathy and Sjögren's syndrome: clinical and immunologic study of two patients. *Neurology* 1988; 38: 1637-9.
10. FONT J, RAMOS-CASALS M, DE LA RED G *et al.*: Pure sensory neuropathy in primary Sjögren's syndrome. Longterm prospective followup and review of the literature. *J Rheumatol* 2003; 30: 1552-7.
11. FONT J, VALLS J, CERVERA R, POU A, INGELMO M, GRAUS F: Pure sensory neuropathy in patients with primary Sjögren's syndrome: clinical, immunological, and electromyographic findings. *Ann Rheum Dis* 1990; 49: 775-8.
12. DELALANDE S, DE SEZE J, FAUCHAIS AL *et al.*: Neurologic manifestations in primary Sjögren syndrome: a study of 82 patients. *Medicine* 2004; 83: 280-91.
13. 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* 2011; 90: 133-8.
14. SEROR R, RAVAUD P, BOWMAN SJ *et al.*; EULAR SJÖGREN'S TASK FORCE: EULAR Sjögren's syndrome disease activity index: development of a consensus systemic disease activity index for primary Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis* 2010; 69: 1103-9.
15. HUGHES R: Peripheral nerve diseases: the bare essentials. *Pract Neurol* 2008; 8: 396-405.
16. ENGLAND JD, GRONSETH GS, FRANKLIN G *et al.*; American Academy of Neurology; American Association of Electrodiagnostic Medicine; American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation. Distal symmetric polyneuropathy: a definition for clinical research: report of the American Academy of Neurology, the American Association of Electrodiagnostic Medicine, and the American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation. *Neurology* 2005; 64: 199-207.
17. CASANOVA-MOLLA J, MORALES M, SOLÀ-VALLS N *et al.*: Axonal fluorescence quantitation provides a new approach to assess

- cutaneous innervation. *J Neurosci Methods* 2011; 200: 190-8.
18. BAMFORD J, SANDERCOCK P, DENNIS M *et al.*: A prospective study of acute cerebrovascular disease in the community. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1988; 51: 1373-80.
19. MARTYN CN, HUGHES RA: Epidemiology of peripheral neuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997; 62: 310-8.
20. GRANT IA, HUNDER GG, HOMBURGER HA, DYCK PJ: Peripheral neuropathy associated with sicca complex. *Neurology* 1997; 48: 855-62.
21. MORI K, IJIMA M, KOIKE H *et al.*: The wide spectrum of clinical manifestations in Sjögren's syndrome-associated neuropathy. *Brain* 2005; 128: 2518-34.
22. VALLS-SOLE J, GRAUS F, FONT J, POU A, TOLosa ES: Normal proprioceptive trigeminal afferents in patients with Sjögren's syndrome and sensory neuronopathy. *Ann Neurol* 1990; 28: 786-90.
23. TAKAHASHI Y, TAKATA T, HOSHINO M, SAKURAI M, KANAZAWA I: Benefit of IVIG for long-standing ataxic sensory neuronopathy with Sjögren's syndrome. IV immunoglobulin. *Neurology* 2003; 60: 503-5.
24. RIST S, SELLAM J, HACHULLA E *et al.*: ON THE BEHALF THE CLUB RHUMATISMES ET INFLAMMATION: Experience of intravenous immunoglobulin therapy in neuropathy associated with primary Sjögren's syndrome: A national multicentric retrospective study. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2011; 63: 1339-44.
25. RAMOS-CASALS M, GARCÍA-HERNÁNDEZ FJ, DE RAMÓN E *et al.*: BIOGEAS STUDY GROUP: Off-label use of rituximab in 196 patients with severe, refractory systemic autoimmune diseases. *Clin Exp Rheumatol* 2010; 28: 468-76.
26. BOTEZ SA, HERRMANN DN: Prolonged remission of a demyelinating neuropathy in a patient with lymphoma and Sjögren's syndrome after Rituximab therapy. *J Clin Neuromuscul Dis* 2010; 11: 127-31.
27. RAMOS-CASALS M, BRITO-ZERÓN P, BOVÉ A, SISÓ-ALMIRALL A: Sjögren syndrome: Beyond sicca involvement. In "Autoimmune Diseases: Acute and Complex Situations", Eds. KHAMASHTA MA, RAMOS-CASALS M; Editorial Springer-Verlag, London 2011, pp 45-66.
28. RAMOS-CASALS M, TZIOUFAS AG, STONE JH, SISÓ A, BOSCH X: Treatment of primary Sjögren syndrome: a systematic review. *JAMA* 2010; 304: 452-60.

Classification and characterization of peripheral neuropathies in 102 patients with primary Sjögren syndrome.

P. Brito-Zerón*, **M. Akasbi***, X. Bosch, A. Bové, M. Pérez-De-Lis, C. Diaz-Lagares, S. Retamozo, M. Gandía, R. Pérez-Alvarez, M.J. Soto-Cárdenas, A. Sisó, J. Valls-Sole, F. Graus, M. Ramos-Casals. *Clin Exp Rheumatol* 2012 Sep 27. (Epub ahead of print). **PMID: 23020902.**

*Ambos autores contribuyeron de forma equitativa como primer firmante.

OBJETIVOS

1. Describir la etiología, las características y el pronóstico de los diferentes tipos de neuropatía periférica en pacientes con síndrome de Sjögren primario a través de los datos clínicos y electromiográficos realizados.
2. Analizar la asociación de las distintas neuropatías con la expresión clínica e inmunológica de la enfermedad.
3. Estudiar la aproximación terapéutica realizada para cada tipo de neuropatía.

PRINCIPALES RESULTADOS

1. Se llevaron a cabo estudios de conducción nerviosa en 158/563 (28%) pacientes con SS. Los resultados fueron anormales en 109 pacientes (102 con neuropatía periférica y 7 con otros tipos de enfermedades neuromusculares: mielopatía en 2 y miopatía en 5) y normales en 49.
2. Treinta y seis pacientes tenían mononeuropatía por atrapamiento focal, 24 polineuropatía axonal sensitivomotora, 15 neuronopatía sensitiva pura, 15 mononeuropatía múltiple y uno polirradiculoneuropatía desmielinizante. La neuropatía periférica se atribuyó a causas distintas al SS en los 11 pacientes restantes.
3. Los pacientes con neuropatías autoinmunes fueron con más frecuencia varones (13% vs 0%) y tenían una mayor frecuencia de vasculitis (37% vs 6%), crioglobulinemia (24% vs 7%), hipocomplementemia (41% vs 12%) y gammapatía monoclonal (30% vs 6%) en comparación con el grupo control (pacientes con SS primario y EMG normal). El análisis multivariado mostró que

tanto el sexo como la vasculitis se asociaron de forma independiente con la presencia de neuropatía periférica.

4. A pesar del tratamiento (principalmente corticoides e inmunoglobulinas intravenosas), se observó progresión clínica en el 12% de los pacientes con polineuropatía axonal, el 13% de los pacientes con mononeuropatía múltiple y el 47% de los pacientes con neuronopatía.
5. En comparación con los otros dos tipos de neuropatía, los pacientes con mononeuropatía múltiple tenían una mayor prevalencia de la afección gammagráfica grave y vasculitis, aquellos con polineuropatía axonal una menor prevalencia de fenómeno de Raynaud, FR y de cumplimiento de los criterios de 2002 y una mayor prevalencia de factores de riesgo cardiovascular, y los pacientes con neuropatía sensorial pura, una mayor frecuencia de afección del SNC y una menor prevalencia de velocidad de sedimentación globular elevada, anemia, ANAS positivos e hipocomplementemia.
6. La supervivencia fue significativamente menor en pacientes con neuropatía periférica (especialmente en aquellos con mononeuropatía múltiple y polineuropatía axonal) en comparación con el grupo control (log rank = 0,001).

CONCLUSIONES

Se encontró una prevalencia de la neuropatía periférica del 18% en los pacientes con SS primario. Los resultados de la electromiografía confirmaron el diagnóstico en dos de cada tres pacientes en los que hubo sospecha clínica de neuropatía periférica. El atrapamiento focal del nervio representa casi el 40% de los casos, mientras que entre las neuropatías periféricas autoinmunes, la neuropatía axonal sensitivomotora fue la más frecuente, la neuronopatía sensitiva pura la más discapacitante a largo plazo y la mononeuropatía múltiple la asociada a una menor supervivencia. La identificación temprana del tipo de neuropatía y los procesos asociados (vasculitis, enfermedad cardiovascular) es esencial para mejorar el pronóstico y optimiza el tratamiento en los pacientes con SS afectados por una neuropatía periférica.

ARTÍCULO III

Sjögren Syndrome or Sjögren Disease? The Histological and Immunological Bias Caused by the 2002 Criteria

Manuel Ramos-Casals · Pilar Brito-Zerón · Marta Perez-De-Lis · Iratxe Jimenez ·
Maria-Jose Blanco · Albert Bove · Maria-Jose Soto · Miriam Akasbi · Candido Diaz ·
Juan Sentís · Antoni Siso

Published online: 4 July 2009
© Humana Press Inc. 2009

Abstract The current 2002 classification criteria do not cover the broad clinical and immunological heterogeneity of primary Sjögren syndrome (SS), since five of the six criteria focus exclusively on glandular involvement and the remaining criterion is the mandatory presence of anti-Ro/La antibodies. The aim of this study was to analyze the clinical features of patients with a well-established diagnosis of primary SS who do not fulfill the 2002 classification criteria. Five hundred seven patients diagnosed with primary SS (1993 criteria) were consecutively included and followed up. Two hundred twenty-one (44%) patients did not fulfill the 2002 criteria. These patients were older at diagnosis ($p<0.001$) and had a lower frequency of parotid enlargement ($p=0.002$), fever ($p=0.041$), arthritis ($p=0.041$), vasculitis

($p=0.050$), peripheral neuropathy ($p=0.002$), cranial nerve involvement ($p=0.015$), raised erythrocyte sedimentation rate (ESR) levels ($p<0.001$), anemia ($p<0.001$), leukopenia ($p=0.037$), hypergammaglobulinemia ($p<0.001$), positive rheumatoid factor (RF; $p=0.002$), and cryoglobulinemia ($p=0.049$) in comparison with those fulfilling 2002 criteria. However, there were no significant differences in the prevalence of sicca features, diagnostic tests, overall systemic involvement, antinuclear antibodies, complement levels, development of B-cell lymphoma, or survival. Patients with anti-Ro antibodies had the highest frequencies of systemic features, hematological abnormalities, and altered immunological markers. In conclusion, patients fulfilling the 2002 criteria, who have either a specific histological diagnosis (lymphocytic infiltration) or highly specific autoantibodies (Ro/La), might well be considered to have Sjögren “disease.” In contrast, etiopathogenic mechanisms other than lymphocytic-mediated epithelial damage could be involved in patients with negative Ro and negative biopsy, in whom the term Sjögren “syndrome” seems more adequate.

This study was supported by Grants La Marató de TV3 (071810) and Fondo de Investigaciones Sanitarias (080103).

M. Ramos-Casals · P. Brito-Zerón · M. Perez-De-Lis · I. Jimenez ·
M.-J. Blanco · A. Bove · M.-J. Soto · M. Akasbi · C. Diaz
Department of Autoimmune Diseases,
Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer
(IDIBAPS), Hospital Clínic,
Barcelona, Spain

J. Sentís
Department of Public Health, and Statistic Unit,
School of Medicine, University of Barcelona,
Barcelona, Spain

A. Siso
CAP Les Corts, Grup de Recerca en Atenció Primària, IDIBAPS,
IIS, Gesclinic, Hospital Clínic,
Barcelona, Spain

M. Ramos-Casals (✉) · P. Brito-Zerón
Servei de Malalties Autoimmunes, Hospital Clínic,
C/Villarroel, 170,
08036 Barcelona, Spain
e-mail: mramos@clinic.ub.es

Keywords Sjogren's syndrome · Anti-Ro/SS-A antibodies ·
Salivary gland biopsy

Introduction

Sjögren syndrome (SS) is a systemic autoimmune disease that presents with sicca symptomatology of the main mucosa surfaces [1]. In the USA, SS patients are estimated to generate an annual healthcare cost of \$10.3 billion (only surpassed by rheumatoid arthritis) [2]. The histological hallmark is a focal lymphocytic infiltration of the exocrine glands, determined by a biopsy of the minor labial salivary glands [3]. The spectrum of the disease extends from sicca

syndrome to systemic involvement [4]. When sicca symptoms appear in a previously healthy person, the syndrome is classified as primary SS. When sicca features are found in association with another systemic autoimmune disease, most commonly rheumatoid arthritis (RA), systemic sclerosis, or systemic lupus erythematosus (SLE), it is classified as associated SS. As in other systemic autoimmune diseases, the diagnosis of SS is based on the fulfillment of a specific set of classification criteria, with the 1993 European criteria [5] being the most frequently used and the 2002 American–European criteria the most recently proposed [6]. However, their clinical usefulness remains controversial. While the 1993 European criteria permit the inclusion of patients with negative salivary gland biopsy and negative immunology (high sensitivity but low specificity), the 2002 criteria limit inclusion to patients with positive salivary gland biopsy or anti-Ro/La antibodies (high specificity but low sensitivity). As a result, all Ro-negative patients classified as having primary SS according to the 1993 criteria but without salivary biopsy are systematically excluded from the majority of SS studies published since 2003. This results in a lack of information on the clinical presentation and outcome of these patients even though they are clinically diagnosed with primary SS and followed and treated as such. The aim of this study was to characterize the disease expression of patients with a well-established clinical diagnosis of primary SS who did not fulfill the 2002 criteria and to evaluate the influence of criteria fulfillment and positive autoantibodies in the clinical presentation and outcome of the disease.

Patients and methods

Study cohort and observation time

The study cohort included all patients fulfilling the 1993 classification criteria for primary SS consecutively evaluated in our unit between 1984 and 2008. All patients were considered to have a well-established primary SS defined as fulfillment of at least four of the six 1993 SS classification criteria, the exclusion of other processes that may cause a sicca syndrome (infiltrative processes, infections, or neoplasia) and the absence of other systemic autoimmune diseases.

Extraglandular involvement in primary SS was evaluated according to the clinical guidelines of the Spanish Society of Internal Medicine (SEMI) for the management of primary SS [7]. The following manifestations present at diagnosis or developed during the follow-up were defined as systemic features of primary SS: arthritis, Raynaud's phenomenon, interstitial lung disease, renal involvement (interstitial nephritis or glomerulonephritis), vasculitis,

pancreatitis, peripheral neuropathy (axonal polyneuropathy, multiplex multineuritis, or neuronopathy), cranial neuropathy, and central nervous system (CNS) involvement (demyelinating disease, myelitis, or meningitis). Other features evaluated were severe parotid enlargement, oral infections (candidiasis and bacterial parotiditis), general features (fever and arthralgias), and organ-specific autoimmune features (both clinical and immunological). Therapies received during the follow-up (corticosteroids, antimalarials, and immunosuppressive agents) were also recorded.

All patients were consecutively included when fulfillment of the 1993 classification criteria was confirmed by our unit and thereafter followed up prospectively with regular visits at 6–12-month intervals. Clinical and laboratory data were collected and computerized according to the standard protocol of the SEMI guidelines [7]. The individual observation time for every patient was from the time of fulfillment of the 1993 classification criteria until the last hospital visit, transfer out, or death. The study design conformed to current Spanish ethical standards. Due to the anonymous nature of the study, informed patient consent was not required.

Statistical analysis

The entire cohort was retrospectively evaluated to determine fulfillment of the 2002 classification criteria [6] in order to define the following subgroups:

- (a) Patients fulfilling the 2002 criteria (2002 patients), who were subdivided in two subsets (immunopositive and immunonegative) according to the presence or absence of anti-Ro/La antibodies
- (b) Patients exclusively fulfilling the 1993 criteria (negative Ro/La and salivary gland biopsy negative or not performed) (1993 patients). These patients were subdivided in two subsets (immunopositive and immunonegative) according to the presence or absence of ANA and/or RF.

Categorical data were compared using the χ^2 and Fisher's exact tests. Continuous variables were analyzed with the Student's *t* test in large samples of similar variance and with the nonparametric Mann–Whitney *U* test for small samples, with results indicated as mean $\pm$ standard error of the mean (SEM). A two-tailed value of $p < 0.05$ was taken to indicate statistical significance. A multiple logistic regression analysis adjusted for age, sex, length of follow-up, and the variables that were statistically significant ($p < 0.05$) in the univariate analysis was performed. The outcomes measured were development of B-cell lymphoma (defined according to the 2001 WHO classification for tumors of hematopoietic and lymphoid tissues [8]) and death. Univariate Cox regression analysis was used to evaluate the crude effect of the criteria

fulfilled at diagnosis (1993 vs 2002) and the immunological profile (immunopositive vs immunonegative) on outcomes. Multivariate Cox regression analysis using a backward stepwise method allowed adjustment for age, sex, and length of follow-up. The hazard ratios (HR) and their 95% confidence intervals (CI) obtained in the adjusted regression analysis were calculated. Kaplan–Meier survival curves were compared using the log-rank and Breslow tests. The statistical analysis was performed with the SPSS program (SPSS, Chicago, IL, USA).

Results

A total of 507 patients were clinically diagnosed as having primary SS during the study period. There were 472 (93%) women and 35 (7%) men with a mean age at the time of fulfillment of the 1993 classification criteria of 57.05 years (SEM, 0.65) and a mean follow-up of 87.97 months (SEM, 2.79). Of the 507 patients, 286 (56%) fulfilled the 2002 classification criteria.

Comparison of patients according to the criteria fulfilled (1993 vs 2002)

Epidemiologically, 1993 patients were older at diagnosis (59.67 vs 55.03 years, $p<0.001$) and had a shorter mean follow-up (79.77 vs 94.31 months) in comparison with 2002 patients. Clinically, no significant differences were found in the prevalence of the first four criteria (xerostomia, xerophthalmia, altered ocular tests, and parotid scintigraphy). With respect to systemic features, 1993 patients had a lower frequency of arthritis (13% vs 20%, $p=0.041$), vasculitis (5% vs 10%, $p=0.050$), peripheral neuropathy (4% vs 13%, $p=0.002$), and cranial nerve involvement (0.5% vs 4%, $p=0.015$) in comparison with 2002 patients (Table 1). The adjusted multivariate analysis identified age ($p<0.001$), peripheral neuropathy ($p=0.002$), and cranial neuropathy ($p=0.025$) as significant independent variables. However, there was no significant difference in the global percentage of patients with systemic involvement (42% in 1993 patients vs 50% in 2002 patients, $p=0.127$). With respect to other clinical features, 1993 patients had a lower frequency of

Table 1 Epidemiologic features, sicca features included in the 2002 criteria, general features, associated organ-specific diseases, and systemic involvement of patients with primary SS according to the criteria fulfilled (1993 vs 2002)

	1993 criteria ($n=221$)	2002 criteria ($n=286$)	Two-sided p value
Gender (female)	202 (91%)	270 (94%)	0.217
Age at criteria fulfillment (years) (mean $\pm$ SEM)	59,67 $\pm$ 0.89	55,03 $\pm$ 0.92	<0.001 ^b
Time of follow-up (months) (mean $\pm$ SEM)	79,77 $\pm$ 3.51	94,31 $\pm$ 4.11	0.010
Xerostomia ^a	217 (98%)	279 (98%)	0.763
Xerophthalmia ^a	216 (98%)	277 (97%)	0.597
Altered ocular tests ^a	186/193 (96%)	250/262 (95%)	0.813
Altered parotid scintigraphy ^a	172/192 (90%)	186/213 (87%)	0.536
Parotid enlargement	29 (13%)	69 (24%)	0.002
Parotid/oral infections	5 (2%)	13 (4%)	0.227
Fever	13 (6%)	32 (11%)	0.041
Raynaud phenomenon	32 (14%)	49 (17%)	0.464
Arthralgias	115 (52%)	156 (54%)	0.591
Arthritis	28 (13%)	56 (20%)	0.041
Vasculitis	12 (5%)	30 (10%)	0.050
Autoimmune liver disease	14 (6%)	29 (10%)	0.149
Autoimmune thyroiditis	58/199 (29%)	66/238 (28%)	0.750
Interstitial lung disease	16 (7%)	18 (6%)	0.722
Pancreatitis	2 (1%)	6 (2%)	0.476
Renal involvement	8 (4%)	7 (2%)	0.444
Peripheral neuropathy	10 (4%)	36 (13%)	0.002 ^b
Cranial neuropathy	1 (0.5%)	11 (4%)	0.015 ^b
CNS involvement	17 (8%)	18 (6%)	0.598
Systemic involvement	94 (42%)	142 (50%)	0.127

^a Defined according to the 1993/2002 classification criteria

^b Statistically significant in the adjusted multivariate model

parotid enlargement (13% vs 24%, $p=0.002$) and fever (6% vs 11%, $p=0.041$) in comparison with 2002 patients.

With respect to laboratory features, 1993 patients had a lower frequency of raised ESR levels (16% vs 30%, $p<0.001$), anemia (21% vs 35%, $p<0.001$), leukopenia (12% vs 19%, $p=0.037$), hypergammaglobulinemia (2% vs 14%, $p<0.001$), positive RF (29% vs 54%, $p=0.002$), and cryoglobulinemia (5% vs 10%, $p=0.049$) in comparison with 2002 patients (Table 2). The adjusted multivariate analysis identified hypergammaglobulinemia ($p=0.026$), IgG levels ($p<0.001$), and RF ($p=0.016$) as significant independent variables.

During the follow-up, 1993 patients were less-frequently treated with corticosteroids (26% vs 41%, $p<0.001$), antimalarials (12% vs 23%, $p=0.001$), and immunosuppressive agents (6% vs 13%, $p=0.007$) than 2002 patients.

No significant differences between 1993 and 2002 patients were found in the development of B-cell lymphoma during the follow-up. Adjusted multivariate Cox regression analysis showed a HR of 1.61 (95% CI 0.48–5.41, $p=0.438$) and Kaplan–Meier analysis a log rank of 0.52 (Fig. 1). No significant differences in survival were found. Multivariate Cox regression analysis showed a HR of 1.38 (95% CI 0.72–2.67, $p=0.328$) with no significant differences being found in the Kaplan–Meier survival curves (log rank=0.97, Fig. 2).

Comparison of patients according to the presence of autoantibodies

2002 patients

Of the 286 patients fulfilling the 2002 classification criteria, 187 (65%) had positive anti-Ro and/or anti-La antibodies. Immunopositive patients were younger (52.32 vs 60.42 years, $p<0.001$) and had a higher frequency of severe parotid scintigraphy involvement, grades III/IV (73% vs 43%, $p<0.001$), arthritis (20% vs 13%, $p=0.041$), Raynaud phenomenon (21% vs 10%, $p=0.031$), raised ESR levels (37% vs 15%, $p<0.001$), leukopenia (25% vs 7%, $p<0.001$), hypergammaglobulinemia (21% vs 0%, $p<0.001$), positive ANA (92% vs 70%, $p<0.001$), and positive RF (69% vs 24%, $p<0.001$). No significant differences were found in the Kaplan–Meier curves of development for the B-cell lymphoma and death between immunopositive and immunonegative 2002 patients (log rank=0.97 and 0.99, respectively).

1993 patients

Of the 221 patients exclusively fulfilling the 1993 classification criteria, 180 (81%) had positive ANA and/or RF. No significant differences were found when the main epidemiological features were compared. Clinically, no

Table 2 Laboratory and immunological abnormalities of patients with primary SS according to the criteria fulfilled (1993 vs 2002)

	1993 criteria ($n=221$)	2002 criteria ($n=286$)	Two-sided p value
ESR > 50 mm/h	35/217 (16%)	82/275 (30%)	<0.001
Anemia (Hb < 11 g/L)	46/220 (21%)	98/278 (35%)	<0.001
Leukopenia ($<4 \times 10^9/L$)	27/220 (12%)	54/278 (19%)	0.037
Thrombocytopenia ($<100 \times 10^9/L$)	9/220 (4%)	17/279 (6%)	0.418
Hypergammaglobulinemia ($>25\%$)	5/203 (2%)	35/245 (14%)	<0.001*
IgG levels (mg/L) (mean $\pm$ SEM)	11.33 $\pm$ 0.33	15.57 $\pm$ 0.53	<0.001*
IgM levels (mg/L) (mean $\pm$ SEM)	1.70 $\pm$ 0.20	2.01 $\pm$ 0.44	0.553
IgA levels (mg/L) (mean $\pm$ SEM)	2.40 $\pm$ 0.10	2.84 $\pm$ 0.11	0.003
ANA	182/219 (83%)	239/284 (84%)	0.808
RF	63/218 (29%)	151 (54%)	<0.001*
Anti-smooth muscle antibodies	128/215 (59%)	164/270 (61%)	0.852
Anti-parietal cell antibodies	52/214 (24%)	67/269 (25%)	0.916
Antimitochondrial antibodies	10/214 (5%)	18/269 (7%)	0.434
Antiphospholipid antibodies	24/115 (21%)	25/143 (17%)	0.525
Monoclonal band in serum	19/113 (17%)	25/141 (18%)	0.869
Cryoglobulins	10/196 (5%)	24/230 (10%)	0.049
C3 levels < 0.82 g/L	23/212 (11%)	36/272 (13%)	0.485
C4 levels < 0.11 g/L	16/212 (7%)	30/270 (11%)	0.213
CH50 < 34 U/L	20/208 (10%)	36/270 (13%)	0.215

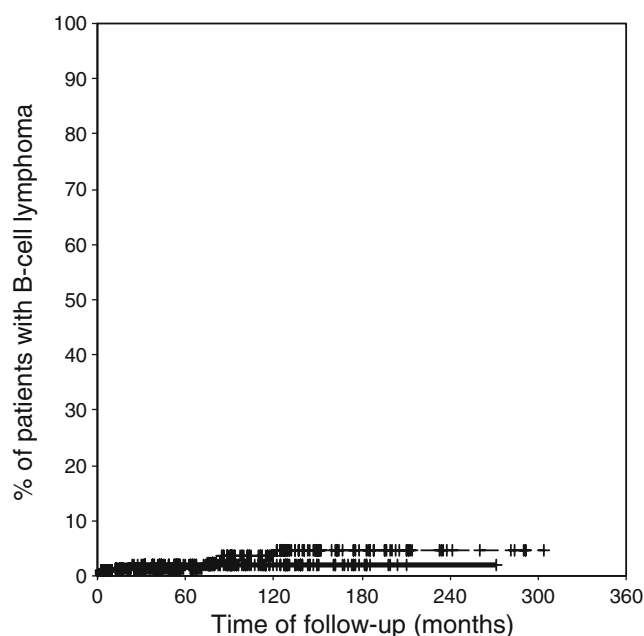


Fig. 1 Kaplan–Meier curves for the development of B-cell lymphoma according to the criteria fulfilled (*bold line* 1993 criteria, *broken line* 2002 criteria, log rank=0.52)

significant differences were found in the prevalence of the first four SS classification criteria (xerostomia, xerophthalmia, altered ocular tests, and parotid scintigraphy grades III/IV). With respect to systemic involvement, a higher frequency of systemic features was observed in immunopositive patients (47% vs 22% in immunonegative patients, $p=0.003$), especially arthritis (15% vs 2%, $p=0.034$), together with a higher frequency of low C4 levels (9% vs 0%, $p=0.048$) and low CH50 levels (12% vs 0%, $p=0.028$) in comparison with immunonegative patients. No significant differences were found in the Kaplan–Meier curves for the development of B-cell lymphoma and death (log rank=0.34 and 0.32, respectively).

Discussion

The classification and diagnosis of systemic autoimmune diseases have been controversial for decades. Although classification criteria are unanimously accepted as instruments for the selection of homogeneous sets of patients for research studies, they are frequently used clinically for the purpose of diagnosis. In primary SS, there is little disagreement about the diagnosis in a patient presenting with a well-established sicca syndrome (keratoconjunctivitis sicca, dry mouth, and altered salivary tests) and anti-Ro/La antibodies. Controversy arises when the patient is anti-Ro negative, which occurs in nearly half the cases included in the main series [9–11]. The 2002 criteria require that all

these patients must be biopsied to evaluate fulfillment of the criteria, which is often difficult or impossible in clinical practice. In research terms, this has led to international groups with large cohorts of patients followed since the 1980s excluding all patients exclusively fulfilling the 1993 criteria in all reports appearing since 2003. This is the first study to analyze the prevalence, clinical presentation, and outcome of a large cohort of patients clinically diagnosed with primary SS according to fulfillment or not of the 2002 criteria. Forty-five percent of our cohort (more than 200 patients) did not fulfill the 2002 classification criteria, although all presented a sicca syndrome not attributable to other processes, altered ocular tests, severe parotid scintigraphy involvement, and positive immunological markers, including ANA, RF, hypocomplementemia, or cyglobulinemia.

We found that the main differences in the epidemiologic, clinical, and analytical features between patients fulfilling the 2002 criteria and those who did not were with respect to anti-Ro/La status. Primary SS patients with anti-Ro/La fulfilled the criteria at a younger age and had a higher frequency of the main extraglandular features and analytical abnormalities (both hematological and immunological) in comparison with immunonegative patients, as first described by Alexander et al. in 1983 [12]. The inclusion of anti-Ro antibodies as a mandatory criterion limits the diagnosis of primary SS, since some subsets, such as men, patients with late onset SS, and those with sicca-limited disease, have a lower prevalence of anti-Ro antibodies and therefore a lower probability of fulfilling

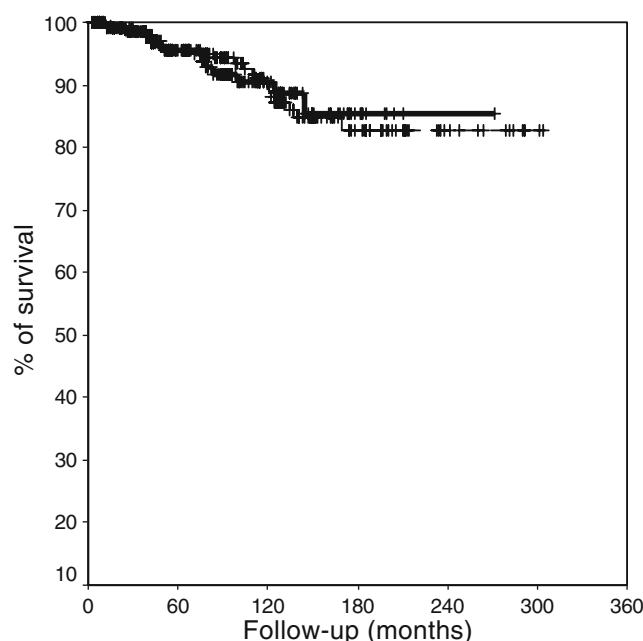


Fig. 2 Kaplan–Meier survival curves according to the criteria fulfilled (*bold line* 1993 criteria, *broken line* 2002 criteria, log rank=0.97)

the 2002 criteria [13]. Anti-Ro antibodies should be considered as a key diagnostic marker in primary SS but not a mandatory classification criterion *per se*.

The 2002 criteria also included focal lymphocytic sialoadenitis in the salivary gland biopsy, evaluated by an expert histopathologist and defined as at least one lymphocytic focus—more than 50 lymphocytes—in 4 mm² of glandular tissue as mandatory (*cita*). The presence and importance of biopsy in the SS criteria may be due to the prominent place it was allocated in the diagnostic tree used to design the study that proposed these criteria [5]. Thus, biopsy was placed before glandular tests and immunological markers, a diagnostic approach puzzling to experienced clinicians, since biopsy (an invasive procedure) should, logically, be the last diagnostic test carried out. Making an invasive technique mandatory simply to fulfill classification criteria, whose results will not modify the clinical management of patients, may be questioned ethically [14]. In addition, various studies have described significant limitations in the diagnostic utility of minor salivary gland biopsy [15–19], which makes it somewhat difficult to accept it as a mandatory criterion. In contrast, histopathological study of salivary glands should be considered as mandatory in those patients in whom other causes of sicca syndrome are suspected (such as sarcoidosis, HIV infection, or lymphoma [20, 21]).

We found that the criteria fulfilled at diagnosis did not influence the outcome of patients with primary SS, irrespective of the autoantibody pattern, suggesting that the classification criteria do not have a prognostic significance. In fact, none of the six current criteria have individually been associated with the main adverse outcomes in SS (lymphoma and death [9, 10]) except for severe parotid involvement in scintigraphy [22]. Recent prospective studies have confirmed the high risk of adverse outcomes in patients presenting with vasculitis, hypocomplementemia, and cryoglobulinemia, features that are not included in the current 2002 classification criteria [9, 10, 22].

The different sets of criteria used for the diagnosis of primary SS clearly lead to different visions of the disease. Our study shows a more pronounced systemic and autoimmune expression in patients classified according to the 2002 criteria than in those only fulfilled the 1993 criteria, since the mandatory 2002 criteria clearly introduce a significant bias toward the inclusion of patients with the most clinically and immunologically “active” SS presentation. The 2002 criteria were based on the 1993 criteria, which originated at a time when concepts of primary SS differed from those of today. Firstly, primary and secondary SS were considered as different entities, and this heavily influenced the design of the study on which the 1993/2002 criteria were based: In contrast, today, it is accepted that SS

may present alone or in association with other diseases. Secondly, histopathological analysis was considered mandatory: Today, these tests are considered essential to discard processes that may mimic SS [20, 23] rather than as confirmation of the diagnosis of primary SS. Thirdly, clinical data up to 1993 were based on studies of less than 100 patients, who often had a predominantly systemic expression and severe outcomes: More recent studies, including cohorts of more than 400, 700, and 1,000 patients [9, 10, 13], clearly show that, although SS is not a benign disease, sicca symptoms and general manifestations are the predominant features in the majority of patients and that the disease is characterized by a steady, long-term chronic evolution [24–27]. Finally, the exclusion of ANA and RF from the immunological criteria caused a loss of sensitivity in the detection of patients with primary SS, which could amount to nearly 50% of patients with a clinical diagnosis of SS. There are no clear reasons for this exclusion, especially given the fact that ANA and RF had a higher sensitivity than anti-Ro and anti-La (69% and 59% vs 45% and 33%, respectively) in the study on which the 1993 criteria were based, together with a specificity of more than 90% in discriminating between primary SS and controls. After excluding other processes and associated SAD, it may be reasonable to question whether a patient only fulfilling the first four 1993/2002 criteria should be classified as having an autoimmune disease but not when the patient has ANA and/or RF, which are observed in more than 80% and 50% of primary SS patients, respectively. Therefore, it may be asked what disease these patients have, if not primary SS.

It may be time to re-evaluate the classification and definition of primary SS according to recent evidence. As this and other recent studies have shown, the 2002 criteria do not cover the broad clinical and immunological heterogeneity of primary SS, since five of the six criteria focus exclusively on glandular involvement, and the remaining criterion is the mandatory presence of only one autoantibody, anti-Ro/SS-A (anti-La are overwhelmingly associated with anti-Ro), emphasizing items excessively specific for primary SS. However, as Michelle Petri says about SLE [28], the diagnosis of systemic autoimmune diseases should take into account less specific features (such as arthritis, cytopenia, Raynaud phenomenon, or neurological involvement, among others) that could act as “clues” to identify incident SS cases. Patients with anti-Ro and positive salivary biopsy probably form a homogeneous subset of patients with a specific etiopathogenic mechanism (lymphocytic infiltration of the exocrine glands, B-cell hyperactivity, and local production of Ro/La antigens, [29–35]) who present with a more pronounced systemic and autoimmune expression. In contrast, etiopathogenic mechanisms other than lymphocytic-mediated epithelial damage [4] could be in-

volved in patients with negative Ro and negative biopsy, who predominantly present with a sicca-limited involvement. For this subset of patients, in whom the etiopathogenic basis is probably more heterogeneous, the term “syndrome” seems more adequate. The first subset of patients, who have either a specific histological diagnosis (lymphocytic infiltration) or highly specific autoantibodies (Ro/La), might well be considered to have a “disease.” These features may help to identify a specific subset of SS patients with a more aggressive process, in whom a closer follow-up and an earlier, more robust therapeutic management (including corticosteroids, immunosuppressive, and biological agents) may be necessary.

References

1. Fox RI (2005) Sjogren's syndrome. *Lancet* 366:321–331
2. Shoenfeld Y, Selmi C, Zimlichman E, Gershwin ME (2008) The autoimmunologist: geoepidemiology, a new center of gravity and prime time for autoimmunity. *J Autoimmun* 31: 325–330
3. Kassan SS, Moutsopoulos HM (2004) Clinical manifestations and early diagnosis of Sjogren syndrome. *Arch Intern Med* 164:1275–1284
4. Ramos-Casals M, Tzioufas AG, Font J (2005) Primary Sjogren's syndrome: new clinical and therapeutic concepts. *Ann Rheum Dis* 64:347–354
5. Vitali C, Bombardieri S, Moutsopoulos HM, Balestrieri G, Bencivelli W, Bernstein RM et al (1993) the European Study Group on Diagnostic Criteria for Sjögren's Syndrome. Preliminary criteria for the classification of Sjögren's syndrome: results of a prospective concerted action supported by the European Community. *Arthritis Rheum* 36:340–347
6. Vitali C, Bombardieri S, Jonsson R, Moutsopoulos HM, Alexander EL, Carsons SE et al (2002) Classification criteria for Sjogren's syndrome: a revised version of the European criteria proposed by the American–European Consensus Group. *Ann Rheum Dis* 61:554–558
7. Spanish Study Group of Autoimmune Diseases (GEAS), Spanish Society of Internal Medicine (SEMI) (2007) Clinical guidelines of primary Sjögren syndrome. http://www.fesemi.org/grupos/otros/publicaciones/guia_sjogren_2007_geas_semi.pdf
8. Jaffe ES, Harris NL, Stein H, Vardiman JW (2001) World Health Organization classification of tumors. Pathology and genetics of tumors of hematopoietic and lymphoid tissues. IARC, Lyon
9. Ioannidis JP, Vassiliou VA, Moutsopoulos HM (2002) Long-term risk of mortality and lymphoproliferative disease and predictive classification of primary Sjogren's syndrome. *Arthritis Rheum* 46:741–747
10. Theander E, Manthorpe R, Jacobsson LT (2004) Mortality and causes of death in primary Sjogren's syndrome: a prospective cohort study. *Arthritis Rheum* 50:1262–1269
11. Alamanos Y, Tsifetaki N, Voulgari PV, Venetsanopoulou AI, Siozos C, Drosos AA (2006) Epidemiology of primary Sjögren's syndrome in north-west Greece, 1982–2003. *Rheumatology (Oxford)* 45(2):187–191
12. Alexander EL, Arnett FC, Provost TT, Stevens MB (1983) Sjögren's syndrome: association of anti-Ro (SS-A) antibodies with vasculitis, hematologic abnormalities and serologic hyperactivity. *Ann Intern Med* 98:155–159
13. Ramos-Casals M, Solans R, Rosas J, Camps MT, Gil A, Del Pino-Montes J, GEMESS Study Group et al (2008) Primary Sjögren syndrome in Spain: clinical and immunologic expression in 1010 patients. *Medicine (Baltimore)* 87:210–219
14. Lee M, Rutka JA, Slomovic AR, McComb J, Bailey DJ, Bookman AA (1998) Establishing guidelines for the role of minor salivary gland biopsy in clinical practice for Sjögren's syndrome. *J Rheumatol* 25:247–253
15. Morbini P, Manzo A, Caporali R, Epis O, Villa C, Tinelli C et al (2005) Multilevel examination of minor salivary gland biopsy for Sjogren's syndrome significantly improves diagnostic performance of AECG classification criteria. *Arthritis Res Ther* 7: R343–R348
16. Kessel A, Toubi E, Rozenbaum M, Zisman D, Sabo E, Rosner I (2006) Sjögren's syndrome in the community: can serology replace salivary gland biopsy? *Rheumatol Int* 26:337–339
17. Radfar L, Kleiner DE, Fox PC, Pillemer SR (2002) Prevalence and clinical significance of lymphocytic foci in minor salivary glands of healthy volunteers. *Arthritis Rheum* 47:520–524
18. Vivino FB, Gala I, Hermann GA (2002) Change in final diagnosis on second evaluation of labial minor salivary gland biopsies. *J Rheumatol* 29:938–944
19. Manthorpe R, Benoni C, Jacobsson L, Kirtava Z, Larsson A, Liedholm R et al (2000) Lower frequency of focal lip sialadenitis (focus score) in smoking patients. Can tobacco diminish the salivary gland involvement as judged by histological examination and anti-SSA/Ro and anti-SSB/La antibodies in Sjögren's syndrome? *Ann Rheum Dis* 59:54–60
20. Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, Font J (2007) Lessons from diseases mimicking Sjögren's syndrome. *Clin Rev Allergy Immunol* 32:275–283
21. Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, Font J (2007) The overlap of Sjögren's syndrome with other systemic autoimmune diseases. *Semin Arthritis Rheum* 36:246–255
22. Brito-Zerón P, Ramos-Casals M, Bove A, Sentis J, Font J (2007) Predicting adverse outcomes in primary Sjogren's syndrome: identification of prognostic factors. *Rheumatology (Oxford)* 46:1359–1362
23. Caporali R, Bonacci E, Epis O, Bobbio-Pallavicini F, Morbini P, Montecucco C (2008) Safety and usefulness of minor salivary gland biopsy: retrospective analysis of 502 procedures performed at a single center. *Arthritis Rheum* 59:714–720
24. Pertovaara M, Pukkala E, Laippala P, Miettinen A, Pasternack A (2001) A longitudinal cohort study of Finnish patients with primary Sjögren's syndrome: clinical, immunological and epidemiological aspects. *Ann Rheum Dis* 60:467–472
25. Kruize AA, Hene RJ, van der Heide A, Bodeutsch C, de Wilde PC, van Bijsterveld OP et al (1996) Long-term follow-up of patients with Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum* 39: 297–303
26. Martens PB, Pillemer SR, Jacobsson LT, O'Fallon WM, Matteson EL (1999) Survivorship in a population based cohort of patients with Sjögren's syndrome, 1976–1992. *J Rheumatol* 26:1296–1300
27. Skopouli FN, Dafni U, Ioannidis JP, Moutsopoulos HM (2000) Clinical evolution, and morbidity and mortality of Primary Sjogren's syndrome. *Semin Arthritis Rheum* 29:296–304
28. Petri M (2005) Review of classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Rheum Dis Clin North Am* 31:245–254
29. Daridon C, Guerrier T, Devauchelle V, Saraux A, Pers JO, Youinou P (2007) Polarization of B effector cells in Sjögren's syndrome. *Autoimmun Rev* 6:427–431
30. Terzoglou AG, Routsias JG, Sakarellos C, Sakarellos-Daitsiotis M, Moutsopoulos HM, Tzioufas AG (2003) Linear epitopes of two different autoantigens-La/SSB and myelin basic protein—with a high degree of molecular similarity, cause different humoral immune responses. *J Autoimmun* 21:47–57

31. Salomonsson S, Wahren-Herlenius M (2003) Local production of Ro/SSA and La/SSB autoantibodies in the target organ coincides with high levels of circulating antibodies in sera of patients with Sjögren's syndrome. *Scand J Rheumatol* 32:79–82
32. Reed JH, Jackson MW, Gordon TP (2008) B cell apoptosis of the 60-kDa Ro/SSA and La/SSB autoantigens. *J Autoimmun* 31:263–267
33. Ferraccioli G, Tolusso B (2007) Infections, B cell receptor activation and autoimmunity: different check-point impairments lead to autoimmunity, clonal B cell expansion and fibrosis in different immunological settings. *Autoimmun Rev* 7:109–113
34. Tegnér P, Halse AK, Haga HJ, Jonsson R, Wahren-Herlenius M (1998) Detection of anti-Ro/SSA and anti-La/SSB autoantibody-producing cells in salivary glands from patients with Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum* 41:2238–2248
35. Le Pottier L, Devauchelle V, Pers JO, Jamin C, Youinou P (2007) The mosaic of B-cell subsets (with special emphasis on primary Sjögren's syndrome). *Autoimmun Rev* 6:149–154

Sjögren Syndrome or Sjögren Disease? The Histological and Immunological Bias Caused by the 2002 Criteria.

Manuel Ramos-Casals, Pilar Brito-Zerón, Marta Perez-De-Lis, Iratxe Jimenez, Maria-Jose Blanco, Albert Bove, Maria-Jose Soto, Miriam Akasbi, Candido Diaz, Juan Sentís, Antoni Siso. *Clin Rev Allergy Immunol* 2010 Apr; 38(2-3):178-85.

OBJETIVOS

1. Analizar las características clínicas de los pacientes con un diagnóstico bien establecido de SS primario que no cumplen los criterios de clasificación de 2002.

PRINCIPALES RESULTADOS

1. De los 507 pacientes estudiados, doscientos veintiún (44%) pacientes no cumplieron los criterios de 2002. Estos pacientes eran mayores al momento del diagnóstico y tenían una frecuencia más baja de parotidomegalia, fiebre, artritis, vasculitis, elevación de la velocidad de sedimentación globular (VSG), anemia, leucopenia, hipergammaglobulinemia, factor reumatoide positivo (FR), y crioglobulinemia en comparación con aquellos que cumplían los criterios de 2002.
2. El análisis multivariado ajustado identificó la edad como variable clínica significativa y la hipergammaglobulinemia, niveles de IgG y FR como variables de laboratorio significativas independientes.
3. Clínicamente, no se encontraron diferencias significativas en la prevalencia de los cuatro primeros criterios clasificatorios (xerostomía, xeroftalmía, pruebas oculares alteradas y gammagrafía parotídeo grados III/IV).
4. Los pacientes que cumplen los criterios clasificatorios de 2002 presentaron una mayor frecuencia de afección del SNP (13% vs 4%, $p=0,002$) y de pares craneales (4% vs 0,5%, $p=0,015$) que los pacientes que cumplían los criterios de 1993, diferencias que continuaron siendo estadísticamente significativas en el análisis ajustado multivariado.

-
5. En cambio, no hubo diferencias estadísticamente significativas en la afección del SNC entre ambos grupos (6% vs 8%, $p=0,598$).

CONCLUSIONES

Nuestro estudio muestra una expresión sistémica y autoinmune más pronunciada en los pacientes clasificados de acuerdo con los criterios de 2002 que en los que sólo cumplieron con los criterios de 1993, ya que los criterios obligatorios de 2002 introducen un sesgo hacia la inclusión de pacientes con una presentación clínica e inmunológica mas "activa" del SS.

Los criterios de 2002 no cubren la amplia heterogeneidad clínica e inmunológica del SS primario, ya que cinco de los seis criterios se centran exclusivamente en la participación glandular, y el criterio restante es la presencia obligatoria del autoanticuerpos, anti-Ro/SS-A (los anticuerpos anti-La en su gran mayoría están asociados con anti-Ro).

Los pacientes con anticuerpos anti-Ro y biopsia salivar positiva probablemente forman un subconjunto homogéneo de pacientes con un mecanismo etiopatogénico específico (infiltración linfocítica de las glándulas exocrinas, hiperactividad de células B y producción local de antígenos Ro / La) que se presentan con una expresión sistémica y autoinmune más pronunciada, por lo que podría considerarse que presentan una "enfermedad". Esto podría identificar a un subgrupo específico de pacientes con SS que presentan un proceso más agresivo, en los que sería necesario un seguimiento más estrecho y en algunos casos un tratamiento más precoz y agresivo.

Por el contrario, en los pacientes con anticuerpos anti Ro y biopsia salivar negativa, podrían estar implicados otros mecanismos, probablemente más heterogéneos, con una participación limitada a la sequedad. Para este subgrupo de pacientes, el término "síndrome" parece más adecuado.

Finalmente, hemos demostrado que los pacientes que cumplían los criterios de 2002 presentaban una mayor frecuencia de neuropatía periférica y afección de pares craneales que los pacientes que solamente cumplían los criterios de 1993, mientras que la prevalencia de afección del SNC en ambos grupos fue similar.

ARTÍCULO IV

Anti-Ro52 antibody testing influences the classification and clinical characterisation of primary Sjögren's syndrome

S. Retamozo¹, M. Akasbi^{1,5}, P. Brito-Zerón¹, X. Bosch², A. Bove¹, M. Perez-De-Lis⁵, I. Jimenez⁷, M.-J. Soto-Cardenas⁸, M. Gandía⁸, C. Diaz-Lagares¹, O. Viñas³, A. Siso⁴, R. Perez-Alvarez⁶, J. Yague³, M. Ramos-Casals¹

¹Sjögren Syndrome Research Group (AGAUR), Laboratory of Autoimmune Diseases Josep Font, Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Department of Autoimmune Diseases, and ²Department of Internal Medicine, ICMiD, and ³Department of Immunology, CDB, Hospital Clínic, Barcelona; ⁴Primary Care Research Group, IDIBAPS, Centre d'Assistència Primària ABS Les Corts, GESCLINIC, Barcelona; ⁵Department of Internal Medicine, Hospital Infanta Leonor, Madrid; ⁶Department of Internal Medicine, Hospital do Meixoeiro, Vigo; ⁷Department of Internal Medicine, Hospital de Manises, Valencia; ⁸Department of Internal Medicine, University of Cádiz, Hospital Puerta del Mar, Cádiz, Spain.

Summary Objectives

To evaluate how determination of antibodies against the Ro52 antigen influences the classification and clinical characterisation of patients with suspected primary Sjögren's syndrome (SS).

Methods

The cohort study included 187 patients who fulfilled at least four of the six 1993 SS classification criteria, including positive autoantibodies (antinuclear antibodies [ANA], rheumatoid factor [RF], anti-Ro/SSA and/or anti-La/SS-B antibodies) as mandatory criterium. Anti-Ro/SSA antibodies were tested by qualitative ELISA using a commercial assay. Anti-Ro52 antibodies were detected by a semiquantitative ELISA.

Results

Anti-Ro52 antibodies were found in 70/187 (37%) patients. A significant percentage of patients with anti-Ro/SSA antibodies were negative for anti-Ro52 antibodies (22%), while 13 patients (12%) were negative for anti-Ro/SSA antibodies but positive for anti-Ro52 antibodies, meaning that they fulfilled the 2002 SS criteria while avoiding the need for a salivary biopsy. Higher mean titers of anti-Ro52 antibodies were associated with severe scintigraphic involvement, positive salivary gland biopsy, parotid enlargement, anaemia, ~~leucopenia~~ and RF. A statistical correlation was found between anti-Ro52 titers and age, gammaglobulin levels, RF titers and serum IgA and IgG. Patients with positive anti-Ro/SSA and anti-Ro52 antibodies had a higher frequency of positive salivary gland biopsy, parotid enlargement and positive RF, and higher levels of serum IgG and IgA levels in comparison with patients with positive anti-Ro/SSA but negative anti-Ro52 antibodies.

Conclusion

Anti-Ro52 antibodies were closely associated with the main clinical, histopathological and immunological features of primary SS. Anti-Ro52 autoantibody testing may help to identify a specific subset of SS patients with more aggressive disease, in whom a closer follow-up and earlier, more robust therapeutic management may be necessary.

Key words

Sjögren's syndrome, anti-Ro/SSA antibodies, anti-Ro52 antibodies

Soledad Retamozo, MD*
Miriam Akasbi, MD*
Pilar Brito-Zerón, MD, PhD
Xavier Bosch, MD, PhD
Albert Bove, MD PhD
Marta Perez-De-Lis, MD PhD
Iratxe Jimenez, MD
Maria-José Soto-Cardenas, MD, PhD
Miriam Gandía, MD
Candido Díaz-Lagares, MD
Odette Viñas, MD
Antoni Siso, MD, PhD
Roberto Perez-Alvarez, MD
Jordi Yague, MD
Manuel Ramos-Casals, MD, PhD

*These authors made an equal contribution to the study.

Please address correspondence and reprint requests to:

Manuel Ramos-Casals, MD, PhD,
Servei de Malalties Autoimmunes,
Hospital Clínic,
C/Villarroel 170,
08036 Barcelona, Spain.
E-mail: mramos@clinic.ub.es

Received on August 2, 2011; accepted in revised form on December 13, 2011.

© Copyright CLINICAL AND EXPERIMENTAL RHEUMATOLOGY 2012.

Funding: this study was supported by Grants La Marató de TV3 (071810) and Fondo de Investigaciones Sanitarias (080103).

Competing interests: none declared.

Introduction

Sjögren syndrome (SS) is a systemic autoimmune disease that presents with sicca symptomatology of the main mucosa surfaces (1) and whose spectrum extends from sicca symptoms to systemic involvement (2-3). Antinuclear antibodies (ANA) are present in the sera of 90% of patients with primary SS (4). Of these antibodies, two are directed against two ribonucleoprotein (RNP) antigens known as Ro or SS antigen A (SSA) and La or SS antigen B (SSB) (5). Anti-Ro/SSA antibodies appear to play a role in the local autoimmune response in the exocrine glands and represent a key immunological disease marker (6). Recent studies, including cohorts of more than 400, 700 and 1000 primary SS patients (7-9), respectively, have demonstrated that anti-Ro+ patients have a higher frequency of systemic manifestations and analytical abnormalities.

Clinical studies evaluating the fine specificity of the autoimmune response against the Ro antigen (autoantibodies against the Ro52 and Ro60 subunits) in primary SS are limited to a few small descriptive studies (10, 11). Peene *et al.* (12) demonstrated that the standard anti-Ro/SSA serological assays predominantly detect anti-Ro60 antibodies, and suggested that anti-Ro52 antibodies are systematically missed by the standard anti-Ro/SSA detection techniques. Because the 2002 criteria limit included patients with positive salivary gland biopsy or positive anti-Ro/La antibodies (13), determination of antibodies against the Ro antigen currently plays a crucial role in the diagnosis of primary SS.

The aim of this study was to evaluate how determination of antibodies against the Ro52 antigen influences the classification and clinical characterisation of patients with a suspected primary SS.

Patients and methods

Patients

The study cohort included 545 patients consecutively evaluated by our unit between January 1995 and July 2010 who fulfilled the 1993 classification criteria for primary SS (14). All patients were

considered to have well-established primary SS defined as fulfillment of at least four of the six 1993 criteria, including either positive autoantibodies (antinuclear antibodies [ANA], rheumatoid factor [RF], anti-Ro/SSA and/or anti-La/SS-B antibodies) or salivary biopsy as a mandatory criterion. Patients with other possible causes of sicca syndrome (infiltrative processes, infections or neoplasia) and other concomitant systemic autoimmune diseases were excluded. The entire cohort was retrospectively evaluated to determine fulfillment of the 2002 classification criteria (15). Extraglandular involvement was evaluated according to the 2010 EULAR SS disease activity index (16). The study was approved by the Ethics Committee of the Hospital Clinic, Barcelona, Spain. Due to the anonymous nature of the study, informed patient consent was not required.

Anti-Ro/SSA and anti-Ro52 detection

Anti-Ro/SSA antibodies were tested using a commercial assay (Captia™ SSA-Ro, Trinity Biotech, Bray, Ireland); this test is an ELISA intended for the detection of IgG, IgA and IgM antibodies to Ro/SSA antigens. A patient index value ≥ 1.00 was considered as a positive result for Ro/SSA antibodies (sensitivity 100%, specificity 99.2%).

Anti-Ro52 antibodies were tested using a commercial assay (SSA 52 KD and SSA 60 KD Kits, Orgentec, Mainz, Germany); those tests are semi-quantitative solid phase ELISA intended to screen for the presence of anti-Ro60 and anti-Ro52 IgG antibodies using specifically purified autoantigens including Ro52 and Ro60. Anti-Ro52 and anti-Ro60 reactivity >10 U/mL was considered as a positive result for anti-Ro52 or anti-Ro60 antibodies, respectively (sensitivity 97.8%, specificity 97.9%).

Statistical analysis

Categorical data were compared using the χ^2 test. Fisher's exact test was used to confirm statistical differences where sample sizes were small. Continuous variables were analysed with the Student's *t*-test in large samples of similar variance and with the nonparametric

Mann-Whitney U-test for small samples, with results indicated as mean $\pm$ standard error of the mean (SEM). A two-tailed value of $p < 0.05$ was taken to indicate statistical significance. When several independent variables appeared to have statistical significance in the univariate analysis, a multiple logistic regression analysis was performed. The correlation between anti-Ro52 levels and quantitative variables was analysed using Pearson's correlation test. The statistical analysis was performed with the SPSS programme (SPSS, Chicago, IL, USA).

Results

Of the 545 patients, 506 (93%) were female and 39 (7%) male, with a mean age at the time of fulfillment of the 1993 classification criteria of 57.11 years (SEM 0.63). Four hundred and fifty-six (84%) patients had positive ANA, 238 (44%) positive RF, 198 (36%) positive anti-Ro/SSA, 156 (29%) anti-La/SSB antibodies and 163/209 (78%) had a positive salivary gland biopsy. A total of 327 (60%) patients fulfilled the 2002 classification criteria retrospectively.

a) Comparison of patients according to Ro52 autoantibody positivity

Anti-Ro52 antibodies were tested in 187 consecutive patients, of whom 76 (41%) had positive anti-Ro/SSA antibodies and 70 (37%) positive anti-Ro52 antibodies. There were 59 patients positive for both anti-Ro/SSA and anti-Ro52 antibodies, 17 patients with positive anti-Ro/SSA and negative anti-Ro52 antibodies, and 11 with negative anti-Ro/SSA and positive anti-Ro52 antibodies.

Table I compares the main epidemiological, clinical and immunological features according to anti-Ro52 antibody status. Patients with anti-Ro52 antibodies had a higher frequency of severe involvement in parotid scintigraphy – grades III/IV – (73% vs. 56%, $p = 0.042$), parotid enlargement (29% vs. 11%, $p = 0.019$), positive salivary gland biopsy (100% vs. 64% $p = 0.001$), autoimmune liver disease (17% vs. 7%, $p = 0.048$), anaemia (37% vs. 20%, $p = 0.014$), leukopenia (19% vs. 8%, $p = 0.039$), ANA (93% vs. 81%, $p = 0.032$)

Table I. Comparison of the main epidemiological, clinical and immunological features of patients with primary SS according to anti-Ro52 antibody status.

	Anti-Ro52 (-) n=117	Anti-Ro52 (+) n=70	Bilateral p-value
Gender (male)	10 (8%)	1 (1%)	0.055
Age (mean $\pm$ SEM)	56.91 $\pm$ 1.15	53.06 $\pm$ 1.93	0.068
Xerostomia	116 (99%)	69 (99%)	1.000
Xerophthalmia	116 (99%)	69 (99%)	1.000
Positive ocular tests	103/108 (95%)	62/63 (98%)	0.416
Parotid scintigraphy $\geq$ III	61/109 (56%)	40/55 (73%)	0.042
Positive salivary gland biopsy	20/31 (64%)	22/22 (100%)	0.001
Fever	6 (5%)	9 (13%)	0.092
Parotid enlargement	13 (11%)	20 (29%)	0.005*
Arthralgias	67 (57%)	37 (53%)	0.648
Arthritis	12 (10%)	15 (21%)	0.052
Raynaud phenomenon	19 (16%)	17 (24%)	0.185
Cutaneous vasculitis	5 (4%)	5 (7%)	0.505
Ro-associated cutaneous lesions	3 (3%)	5 (7%)	0.153
Interstitial lung disease	7 (6%)	5 (7%)	0.765
Autoimmune liver disease	8 (7%)	12 (17%)	0.048
Renal involvement	2 (2%)	2 (3%)	0.631
Neurological involvement	26 (22%)	6 (9%)	0.017
Mean ESR (mm/h)	24.31 $\pm$ 1.94	47.17 $\pm$ 3.88	<0.001*
Anemia (Hb <110 g/L)	23 (20%)	25 (37%)	0.014
Leukopenia (<4000/mm ³)	10 (8%)	13 (19%)	0.039
Thrombocytopenia (<150000/mm ³)	8 (7%)	9 (13%)	0.185
Serum IgG levels (g/L)	11.07 $\pm$ 0.27	18.65 $\pm$ 0.95	<0.001*
Serum IgM levels (g/L)	2.43 $\pm$ 0.87	1.64 $\pm$ 0.13	0.504
Serum IgA levels (g/L)	2.32 $\pm$ 0.10	3.14 $\pm$ 0.22	<0.001
Antinuclear antibodies	95 (81%)	65 (93%)	0.032
Rheumatoid factor	30 (26%)	52 (74%)	<0.001*
Anti-La antibodies	15 (13%)	47 (67%)	<0.001
Monoclonal gammopathy	16/100 (16%)	11/61 (18%)	0.829
Cryoglobulins	4/115 (3%)	7/65 (11%)	0.059
Low C3	10 (8%)	8/65 (12%)	0.444
Low C4	4 (3%)	5/65 (8%)	0.285

*Statistically significant in the multivariate analysis.

and RF (74% vs. 26%, $p < 0.001$), and higher levels of ESR (47.17 vs. 24.31 mm/h, $p < 0.001$) and serum IgG (18.65 vs. 11.07 g/L, $p < 0.001$) and IgA levels (3.14 vs. 2.32 g/L, $p < 0.001$). In contrast, Ro52+ patients had a lower frequency of neurological involvement (9% vs. 22%, $p = 0.017$) in comparison with patients with negative anti-Ro52 antibodies. Multivariate analysis showed that parotid enlargement, ESR value, serum IgG and RF were significantly associated with anti-Ro52 antibodies.

Patients with positive anti-Ro/SSA and negative anti-Ro52 antibodies had a lower frequency of positive salivary gland biopsy (50% vs. 100%, $p = 0.024$), parotid enlargement (6% vs. 30%, $p = 0.05$) and RF (25% vs. 78%, $p < 0.001$), and lower levels of serum IgG (12.11 vs. 19.25 g/L, $p = 0.001$) and IgA levels (2.24 vs. 3.23 g/L, $p = 0.05$) in comparison with patients positive for

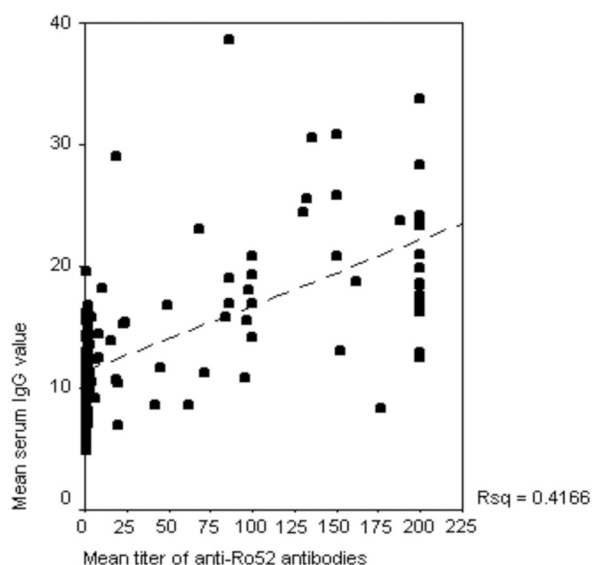
both anti-Ro/SSA and anti-Ro52 antibodies.

b) Comparison of patients according to anti-Ro52 titers

In the 70 patients with positive anti-Ro52 antibodies, mean anti-Ro52 titers were 50.76 $\pm$ 5.64 U/mL. Higher mean titers of anti-Ro52 antibodies were associated with severe scintigraphic involvement (52 vs. 29 U/mL, $p = 0.042$), positive salivary gland biopsy (71 vs. 1.6 U/mL, $p = 0.007$), parotid enlargement (98 vs. 39 U/mL, $p < 0.001$), anemia (71 vs. 41 U/mL, $p = 0.015$), leukopenia (82 vs. 44 U/mL, $p = 0.02$), positive RF (91 vs. 17 U/mL, $p < 0.001$) and low C4 levels (94 vs. 45 U/mL, $p = 0.047$); in addition, patients with CNS involvement had lower mean titers than those without neurological involvement (14 vs. 53 U/mL, $p = 0.049$) (Table II). A statistical correlation was found between anti-

Table II. Mean titers of anti-Ro52 antibodies according to the main epidemiological, clinical and immunological features of patients with primary SS.

	Mean titer of anti-Ro52 antibodies (mean $\pm$ SEM)	p-value
Gender		0.071
- Female	51.92 $\pm$ 5.73	
- Male	10.00 $\pm$ 8.75	
Parotid scintigraphy classification		0.042
- III-IV	52.73 $\pm$ 7.68	
- I-II	29.32 $\pm$ 7.67	
Salivary gland biopsy		0.007
- Positive	71.08 $\pm$ 12.67	
- Negative	64 $\pm$ 0.45	
Parotid enlargement		<0.001
- Presence	98.36 $\pm$ 15.17	
- Absent	38.89 $\pm$ 5.44	
Ro-associated cutaneous lesions		0.220
- Presence	81.12 $\pm$ 31.57	
- Absence	48.01 $\pm$ 5.53	
Autoimmune liver disease		0.071
- Presence	77.87 $\pm$ 8.67	
- Absence	46.02 $\pm$ 5.57	
CNS involvement		0.049
- Presence	14.34 $\pm$ 7.78	
- Absence	52.75 $\pm$ 5.88	
Hemoglobin		0.015
- <110 g/L	70.99 $\pm$ 11.79	
- $\geq$ 110 g/L	40.94 $\pm$ 6.94	
White cells count		0.020
- <4000/mm ³	82.24 $\pm$ 18.40	
- $\geq$ 4000/mm ³	43.99 $\pm$ 5.59	
Rheumatoid factor		<0.001
- >25 UI/L	91.17 $\pm$ 9.27	
- $\leq$ 25 UI/L	17.41 $\pm$ 4.51	
Anti-La antibodies		<0.001
- Positive	103.47 $\pm$ 10.33	
- Negative	54.95 $\pm$ 4.91	
C4 values		0.047
- <0.11 g/L	94.06 $\pm$ 31.58	
- $\geq$ 0.11 g/L	44.67 $\pm$ 5.39	

**Fig. 1.** Statistical correlation between anti-Ro52 titers and serum IgG levels ($p<0.01$).

Ro52 titers and age, gammaglobulin levels, RF titers and serum IgA and IgG levels ($p<0.01$, Fig. 1).

Forty-nine patients were positive for both anti-Ro52 and anti-Ro60 antibodies. Nine (18%) patients had higher anti-Ro52 titers than anti-Ro60 titers, while the remaining 40 patients had anti-Ro52 titers lower or equal to anti-Ro60 titers. Table III compares the main epidemiological, clinical and immunological features according to the predominance of anti-Ro52 or anti-Ro60 antibodies. Patients with higher anti-Ro52 titers had a higher mean age (62.67 vs. 48.28 years, $p=0.012$), a higher frequency of Raynaud phenomenon (56% vs. 20%, $p=0.043$) and autoimmune liver disease (44% vs. 15%, $p=0.07$), a lower frequency of positive RF (22% vs. 77%, $p=0.003$) and lower levels of serum IgG (9.67 vs. 19.59 g/L, $p=0.002$) and IgA levels (2.12 vs. 3.58 g/L, $p=0.039$) in comparison with patients with anti-Ro52 titers lower than or equal to anti-Ro60 antibodies.

Discussion

Anti-Ro antibodies are the most frequent ANA identified in patients with primary SS (4). Four molecular forms of the human autoantigen Ro complex have been described: two Ro-lymphocyte peptides of 60 kDa and 52 kDa, and two Ro-erythrocyte equivalent peptides of 60 kDa and 54 kDa. Although Ro52 and Ro60, which are encoded by different genes (17), were initially suggested to be closely related, a direct interaction of the proteins could not be conclusively proven. The Ro60 and La proteins have been shown to be components of the same ribonucleoprotein complex, but it remains uncertain whether the Ro52 protein is also a component of this complex (12). Anti-Ro antibodies play a key role in the clinical expression of primary SS. In a series of 1010 patients with primary SS, we found that the main differences in the clinical expression were associated with the anti-Ro status, since Ro+ patients fulfilled the criteria at a younger age and had a higher frequency of the main extraglandular features and analytical abnormalities in comparison with Ro negative pa-

Table III. Comparison of the main epidemiological, clinical and immunological features of patients with primary SS according to higher titers of anti-Ro52 or anti-Ro60 antibodies.

	Higher titers of anti-Ro52 n=9	Equal or higher titers of anti-Ro60 n=40	Bilateral p-value
Gender (male)	0 (0%)	1 (2%)	1.000
Age (mean $\pm$ SEM)	62.67 $\pm$ 4.22	48.28 $\pm$ 2.43	0.012
Xerostomia	9 (100%)	40 (100%)	NC
Xerophthalmia	9 (100%)	39 (97%)	1.000
Positive ocular tests	8/8 (100%)	38/38 (100%)	NC
Parotid scintigraphy $\geq$ III	5/7 (71%)	19/32 (59%)	0.686
Positive salivary gland biopsy	3/3 (100%)	11/11 (100%)	NC
Fever	1 (11%)	7 (17%)	1.000
Parotid enlargement	2 (22%)	11 (17%)	1.000
Arthralgias	4 (44%)	26 (65%)	0.282
Arthritis	2 (22%)	11 (27%)	1.000
Raynaud phenomenon	5 (56%)	8 (20%)	0.043
Cutaneous vasculitis	1 (11%)	3 (7%)	0.569
Ro-associated cutaneous lesions	0 (0%)	5 (12%)	0.569
Interstitial lung disease	2 (22%)	3 (7%)	0.224
Autoimmune liver disease	4 (44%)	6 (15%)	0.070
Renal involvement	1 (11%)	1 (2%)	0.337
Neurological involvement	1 (11%)	4 (10%)	1.000
Mean ESR (mm/h)	20.75 $\pm$ 1.96	55.31 $\pm$ 4.91	0.003
Anemia (Hb < 110g/L)	3 (33%)	16 (41%)	1.000
Leukopenia (<4000/mm ³)	0 (0%)	9 (23%)	0.176
Thrombocytopenia (<150000/mm ³)	1 (11%)	4 (10%)	1.000
Mean serum IgG levels (mg/L)	9.67 $\pm$ 0.55	19.59 $\pm$ 1.21	0.002*
Mean serum IgM levels (mg/L)	1.21 $\pm$ 0.10	1.61 $\pm$ 0.17	0.327
Mean serum IgA levels (mg/L)	2.12 $\pm$ 0.29	3.58 $\pm$ 0.28	0.039
Antinuclear antibodies	9 (100%)	38 (95%)	1.000
Rheumatoid factor	2 (22%)	31 (77%)	0.003
Anti-La antibodies	2 (22%)	34 (85%)	<0.001
Monoclonal gammopathy	0/8 (0%)	7/37 (19%)	0.321
Cryoglobulins	2 (22%)	5/39 (13%)	0.601
Low C3	1 (11%)	7/39 (18%)	1.000
Low C4	0 (0%)	1/39 (3%)	1.000

NC: not calculated. *Statistically significant in the multivariate analysis.

tients (9). These differences were first described by Alexander *et al.* in 1983 (18) and were confirmed by subsequent studies (19-21).

Traditionally, anti-Ro antibodies were screened by indirect immunofluorescence (IIF) on HEp-2 cells, and detected, or confirmed, by immunodiffusion with cell or tissue extracts, which included SS-A or both Ro-60 and Ro52 autoantigens. When Ro/SS-A, Ro60 and Ro52 purified autoantigens became available, immunoblot and ELISA autoantibody-specific immunodetection techniques were developed. However, Peene *et al.* (12) found that most anti-Ro/SSA antibodies detection kits were limited to Ro60 autoantigen specificity detection. In the mid-nineties it was reported that a significant number of sera with anti-Ro52 reactivity may

have a negative IIF result (22), suggesting the need for testing antibodies against Ro52 separately. However, the prevalence and clinical significance of anti-Ro52 autoantibodies in patients with systemic autoimmune diseases has been little studied. Anti-Ro52 antibodies have been reported in 10–60% of patients with systemic sclerosis, dermatomyositis and rheumatoid arthritis (23-28), although the main studies have been carried out in patients with SLE or SS. These studies have suggested that the predominant response against Ro consists of anti-Ro52 antibodies in primary SS and anti-Ro60 antibodies in SLE (29-31). Peene *et al.* (12) found that triple reactivity (anti-Ro52, anti-Ro60 and anti-La) and anti-Ro60 (with or without anti-Ro52 reactivity) were mainly associated with SLE, while iso-

lated anti-Ro52 reactivity was seen predominantly in primary SS. Other studies suggested a close association between anti-Ro60 and SLE with or without associated SS (32, 33). However, the scarcity of studies in large series of patients with primary SS, which is the disease most closely related to anti-Ro/SSA antibodies and the only disease in which they are included in the classification criteria, is somewhat surprising.

We found a prevalence of anti-Ro52 antibodies of 37% in a large cohort of immunopositive patients diagnosed with primary SS using the 1993 criteria. This percentage rose to 61% in patients fulfilling the 2002 criteria. Garberg *et al.* (11) tested 100 SS patients fulfilling the 1993 criteria (66% fulfilled the 2002 criteria) and found anti-Ro52 antibodies in 62% of patients and anti-Ro60 antibodies in 24%. These percentages increased to 71% and 33%, respectively, in patients fulfilling the 2002 criteria. Song *et al.* (10) found anti-Ro52 antibodies in 67% and anti-Ro60 antibodies in 52% of 96 SS patients (2002 criteria), while Aguilera *et al.* (34) found anti-Ro52 antibodies in 65% and anti-Ro60 antibodies in 59% of 46 SS patients (2002 criteria). These authors also found a high prevalence of anti-Ro52 and anti-Ro60 antibodies (36–50%) in 14 patients who tested positive for ANA/RF but negative for anti-Ro antibodies by ELISA (34). These studies, taken together, suggests a prevalence of 36–62% for anti-Ro52 antibodies and 24–35% for anti-Ro60 antibodies in patients fulfilling the 1993 criteria, and 61–71% and 33–61%, respectively, in patients fulfilling the 2002 criteria.

This study confirms the close association of anti-Ro52 antibodies with the main clinical and immunological features of a large series of patients with primary SS. A close association was found with severe scintigraphic involvement and parotid enlargement, suggesting that autoimmune response against these autoantigens plays a key role in the autoimmune damage to salivary glands, as several experimental studies have suggested (6, 35). Furthermore, all 35 patients with positive Ro52 and Ro60 antibodies who were

biopsied had a positive result, which indicates a strong correlation between autoantibody positivity in serum and histopathological SS-related changes. Patients with positive anti-Ro52 antibodies also showed a higher prevalence of extraglandular manifestations, especially cutaneous, articular, hematological and hepatic involvement. The few studies that have analysed the association of these autoantibodies with extraglandular features in patients with primary SS found a higher frequency of liver involvement (10), muscular involvement (10) and cutaneous lesions similar to SCLE (annular erythema) (12). The close association between positive anti-Ro52 antibodies and immunological markers found in our study (serum IgG/IgA levels, ANA, RF) has also been reported in previous studies in small series of patients (24, 36). Our results in a large series of patients confirmed that anti-Ro52 antibodies identify a specific subset of SS patients who present with more-pronounced systemic and autoimmune expression, and who may share a specific etiopathogenic mechanism (local production of Ro antigens, severe glandular damage, and B-cell hyperactivity) (18, 37-42).

Our study reports some new findings. Firstly, we found that a significant percentage of Ro/SSA+ patients (18-22%) have negative results for anti-Ro52 and anti-Ro60 antibodies (22% and 18%, respectively), and that these patients have less-pronounced systemic and autoimmune expression. Secondly, 13 patients (12%) had negative Ro/SSA antibodies but positive anti-Ro52 antibodies, meaning that they fulfilled the 2002 criteria while avoiding the need for a salivary biopsy. Thirdly, we found that some features are more-specifically linked to anti-Ro52 antibodies and others to anti-Ro60 antibodies. For these reasons, specific determination of antibodies to Ro52 antigen seems to have additional benefits with respect to standard techniques testing for anti-Ro/SSA antibodies.

In summary, we found a prevalence of anti-Ro52 antibodies of 61% in patients with primary SS fulfilling the 2002 criteria. Anti-Ro52 antibodies were close-

ly associated with the main clinical, histopathological and immunological features of primary SS. Twelve per cent of patients had negative anti-Ro/SSA antibodies but were positive for anti-Ro52 antibodies, meaning that they fulfilled the 2002 criteria while avoiding the need for a salivary biopsy. The prevalence and clinical significance of anti-Ro52 and anti-Ro60 antibodies was similar. Our results suggest that specific determination of antibodies to the Ro52 antigen seems to have additional benefits with respect to standard techniques testing for anti-Ro/SSA antibodies in patients with primary SS.

References

1. FOX RI: Sjögren's syndrome. *Lancet* 2005; 366: 321-31.
2. KASSAN SS, MOUTSOPOULOS HM: Clinical manifestations and early diagnosis of Sjögren syndrome. *Arch Intern Med* 2004; 164: 1275-84.
3. RAMOS-CASALS M, TZIOUFAS AG, FONT J: Primary Sjögren's syndrome: new clinical and therapeutic concepts. *Ann Rheum Dis* 2005; 64: 347-54.
4. RAMOS-CASALS M, FONT J: Primary Sjögren syndrome. In "Current Diagnosis & Treatment in Rheumatology" IMBODEN J, HELLMAN D, STONE JH (Eds.), Editorial McGraw-Hill, New York 2007, pp 237-45.
5. ROUTSIAS JG, TZIOUFAS AG: B-cell epitopes of the intracellular autoantigens Ro/SSA and La/SSB: tools to study the regulation of the autoimmune response. *J Autoimmun* 2010; 35: 256-64.
6. ROUTSIAS JG, TZIOUFAS AG: Autoimmune response and target autoantigens in Sjögren's syndrome. *Eur J Clin Invest* 2010; 40: 1026-36.
7. THEANDER E, MANTHORPE R, JACOBSSON LT: Mortality and causes of death in primary Sjögren's syndrome: a prospective cohort study. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 1262-9.
8. SKOPOULI FN, DAFNI U, IOANNIDIS JP, MOUTSOPOULOS HM: Clinical evolution, and morbidity and mortality of primary Sjögren's syndrome. *Semin Arthritis Rheum* 2000; 29: 296-304.
9. RAMOS-CASALS M, SOLANS R, ROSAS J *et al.*; GEMESS STUDY GROUP: Primary Sjögren syndrome in Spain: clinical and immunologic expression in 1010 patients. *Medicine* (Baltimore) 2008; 87: 210-9.
10. SONG JS, DO JH, LEE SW: The prevalence and the clinical relevance of anti-Ro52 in Korean patients with primary Sjögren's syndrome. *Rheumatol Int* 2012; 32: 491-5.
11. GARBERG H, JONSSON R, BROKSTAD KA: The serological pattern of autoantibodies to the Ro52, Ro60, and La48 autoantigens in primary Sjögren's syndrome patients and healthy controls. *Scand J Rheumatol* 2005; 34: 49-55.
12. PEENE I, MEHEUS L, VEYS EM, DE KEYSER F: Diagnostic associations in a large and consecutively identified population positive for anti-SSA and/or anti-SSB: the range of associated diseases differs according to the detailed serotype. *Ann Rheum Dis* 2002; 61: 1090-4.
13. RAMOS-CASALS M, BRITO-ZERÓN P, PEREZ-DE-LIS M *et al.*: Sjögren syndrome or Sjögren disease? The histological and immunological bias caused by the 2002 criteria. *Clin Rev Allergy Immunol* 2010; 38: 178-85.
14. VITALI C, BOMBARDIERI S, MOUTSOPOULOS HM *et al.*: Preliminary criteria for the classification of Sjögren's syndrome. Results of a prospective concerted action supported by the European Community. *Arthritis Rheum* 1993; 36: 340-7.
15. VITALI C, BOMBARDIERI S, JONSSON R *et al.*; EUROPEAN STUDY GROUP ON CLASSIFICATION CRITERIA FOR SJÖGREN'S SYNDROME: Classification criteria for Sjögren's syndrome: a revised version of the European criteria proposed by the American-European Consensus Group. *Ann Rheum Dis* 2002; 61: 554-8.
16. SEROR R, RAVAUD P, BOWMAN SJ *et al.*; EULAR SJÖGREN'S TASK FORCE: EULAR Sjögren's syndrome disease activity index: development of a consensus systemic disease activity index for primary Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis* 2010; 69: 1103-9.
17. CHAN EK, HAMEL JC, BUYON JP, TAN EM: Molecular definition and sequence motifs of the 52-kD component of human SS-A/Ro autoantigen. *J Clin Invest* 1991; 87: 68-76.
18. ALEXANDER EL, ARNETT FC, PROVOST TT, STEVENS MB: Sjögren's syndrome: association of anti-Ro(SS-A) antibodies with vasculitis, hematologic abnormalities, and serologic hyperreactivity. *Ann Intern Med* 1983; 98: 155-9.
19. GARCÍA-CARRASCO M, RAMOS-CASALS M, ROSAS J *et al.*: Primary Sjögren syndrome: clinical and immunologic disease patterns in a cohort of 400 patients. *Medicine* (Baltimore) 2002; 81: 270-80.
20. NARDI N, BRITO-ZERÓN P, RAMOS-CASALS M *et al.*: Circulating auto-antibodies against nuclear and non-nuclear antigens in primary Sjögren's syndrome: prevalence and clinical significance in 335 patients. *Clin Rheumatol* 2006; 25: 341-6.
21. RAMOS-CASALS M, KHAMASHTA MA: Advances in lupus and Sjögren's syndrome: a tribute to Josep Font. *Ann N Y Acad Sci* 2007; 1108: 51-63.
22. TANAKA N, MURO Y, SUGIURA K, TOMITA Y: Anti-SS-A/Ro antibody determination by indirect immunofluorescence and comparison of different methods of anti-nuclear antibody screening: evaluation of the utility of HEp-2 cells transfected with the 60 kDa SS-A/Ro as a substrate. *Mod Rheumatol* 2008; 18: 585-92.
23. RÖNNELID J, BARBASSO HELMERS S, STORFORS H *et al.*: Use of a commercial line blot assay as a screening test for autoantibodies in inflammatory myopathies. *Autoimmun Rev* 2009; 9: 58-61.
24. KUBO M, IHN H, ASANO Y, YAMANE K, YAZAWA N, TAMAKI K: Prevalence of 52-kd and 60-kd Ro/SS-A autoantibodies in Japanese

- patients with polymyositis/dermatomyositis. *J Am Acad Dermatol* 2002; 47: 148-51.
25. DUGAR M, COX S, LIMAYE V, GORDON TP, ROBERTS-THOMSON PJ: Diagnostic utility of anti-Ro52 detection in systemic autoimmunity. *Postgrad Med J* 2010; 86: 79-82.
 26. CAVAZZANA I, FRANCESCHINI F, QUINZANINI M *et al.*: Anti-Ro/SSA antibodies in rheumatoid arthritis: clinical and immunologic associations. *Clin Exp Rheumatol* 2006; 24: 59-64.
 27. SKOPOULI FN, ANDONOPOULOS AP, MOUTSOPOULOS HM: Clinical implications of the presence of anti-Ro (SSA) antibodies in patients with rheumatoid arthritis. *J Autoimmun* 1988; 1: 381-8.
 28. TERZOGLU AG, ROUTSIAS JG, MOUTSOPOULOS HM, TZIOUFAS AG: Post-translational modifications of the major linear epitope 169-190aa of Ro60 kDa autoantigen alter the autoantibody binding. *Clin Exp Immunol* 2006; 146: 60-5.
 29. LOPEZ-LONGO FJ, RODRIGUEZ-MAHOU M, ESCALONA M *et al.*: Heterogeneity of the anti-Ro (SSA) response in rheumatic diseases. *J Rheumatol* 1994; 21: 1450-6.
 30. BEN-CHETRIT E, FOX RI, TAN EM: Dissociation of immunoresponses to the SS-A (Ro) 52-kd and 60-kd polypeptides in systemic lupus erythematosus and Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum* 1990; 33: 329-35.
 31. SLOBBE RL, PRUIJN GJM, DAMEN WGM, VAN DER KEMP JWCM, VAN VENROOIJ WJ: Detection and occurrence of the 60- and 52-kD Ro (SS-A) antigens and of autoantibodies against these proteins. *Clin Exp Immunol* 1991; 86: 99-105.
 32. GÁL I, LAKOS G, ZEHER M: Comparison of the anti-Ro/SSA autoantibody profile between patients with primary and secondary Sjögren's syndrome. *Autoimmunity* 2000; 32: 89-92.
 33. REED JH, JACKSON MW, GORDON TP: B cell apotopes of the 60-kDa Ro/SSA and La/SSB autoantigens. *J Autoimmun* 2008; 31: 263-7.
 34. AGUILERA S, GONZÁLEZ MJ, PÉREZ P, CASTILLO D, GATICA H: [Antibodies against recombinant Ro 60 Kd, Ro 52 and La 48 Kd proteins in primary Sjögren's Syndrome. Utility of analytic methods combination to detect antibodies anti Ro and La]. *Rev Med Chil* 2002; 130: 841-9.
 35. OHLSSON M, JONSSON R, BROKSTAD KA: Subcellular redistribution and surface exposure of the Ro52, Ro60 and La48 autoantigens during apoptosis in human ductal epithelial cells: a possible mechanism in the pathogenesis of Sjögren's syndrome. *Scand J Immunol* 2002; 56: 456-69.
 36. POPOVIC K, BRAUNER S, EK M, WAHRENHERLENIUS M, NYBERG F: Fine specificity of the Ro/SSA autoantibody response in relation to serological and clinical findings in 96 patients with self-reported cutaneous symptoms induced by the sun. *Lupus* 2007; 16: 10-7.
 37. DAVIDSON BKS, KELLY CA, GRIFFITHS ID: Primary Sjögren's syndrome in the North East of England: A long-term follow-up study. *Rheumatology* (Oxford) 1999; 38: 245-53.
 38. MOUTSOPOULOS HM, ZERVA LV: Anti-Ro (SS-A)/La (SS-B) antibodies and Sjögren's syndrome. *Clin Rheumatol* 1990; 9 (Suppl. 1): 123-30.
 39. ALEXANDER EL, PROVOST TT, STEVENS MB, ALEXANDER GE: Neurologic complications of primary Sjögren's syndrome. *Medicine* (Baltimore) 1982; 61: 247-57.
 40. MANOUSSAKIS MN, TZIOUFAS AG, PANGE PJ, MOUTSOPOULOS HM: Serological profiles in subgroups of patients with Sjögren's syndrome. *Scand J Rheumatol* 1986; 61: 89-92.
 41. WISE CM, WOODRUFF RD: Minor salivary gland biopsies in patients investigated for primary Sjögren's syndrome. A review of 187 patients. *J Rheumatol* 1993; 20: 1515-8.
 42. MARKUSSE HM, VELDHOFEN CH, SWAAK AJ, SMEENK RT: The clinical significance of the detection of anti-Ro/SS-A and anti-La/SS-B autoantibodies using purified recombinant proteins in primary Sjögren's syndrome. *Rheumatol Int* 1993; 13: 147-50.

Anti-Ro52 antibody testing influences the classification and clinical characterization of primary Sjögren's syndrome.

S. Retamozo*, **M. Akasbi***, P. Brito-Zerón, X. Bosch, A. Bove, M. Perez-De-Lis, I. Jimenez, M.-J. Soto-Cardenas, M. Gandía, C. Diaz-Lagares, O. Viñas, A. Siso, R. Perez-Alvarez, J. Yague, M. Ramos-Casals. *Clin Exp Rheumatol* 2012 May 30. (Epub ahead of print). PMID: 22704838.

*Ambos autores contribuyeron de forma equitativa como primer firmante.

OBJETIVOS

1. Evaluar como la determinación de anticuerpos contra el antígeno Ro52 influye en la clasificación y la caracterización clínica de los pacientes con sospecha de síndrome de Sjögren primario.
2. Evaluar si la positividad de los anticuerpos antiRo52 pueden caracterizar un subgrupo de pacientes con implicaciones pronósticas.
3. Definir la utilidad de la determinación específica de los anticuerpos contra el antígeno Ro52 en la práctica clínica.
4. Evaluar el papel de los anticuerpos contra el antígeno Ro52 en la afección neurológica del paciente con SS primario.

PRINCIPALES RESULTADOS

1. Se encontraron anticuerpos Anti-Ro52 en 70/187 (37%) pacientes. Un porcentaje significativo de pacientes con anticuerpos anti-Ro/SSA fueron negativos para anticuerpos anti-Ro52 (22%), mientras que 13 pacientes (12%) fueron negativos para anticuerpos anti-Ro/SSA pero positivos para anticuerpos anti-Ro52, lo que significa que cumplían los criterios de 2002 de SS primario, evitando la necesidad de una biopsia salival.
2. La prevalencia de anticuerpos anti-Ro52 en los pacientes con SS primario que cumplían los criterios de 2002 fue del 61%.
3. Un porcentaje significativo de pacientes Ro / SSA + (18-22%) tienen resultados negativos para los anticuerpos anti-Ro52 y anti-Ro60 (22% y 18%,

respectivamente), estos pacientes tienen expresión sistémica y autoinmune menos pronunciada.

4. Los pacientes con anticuerpos anti Ro-52 presentaron menor prevalencia de afección neurológica, central o periférica, que los pacientes anti Ro-52 negativos (22% vs 9%).
5. Los pacientes con afección del SNC presentaron unos títulos de anti Ro-52 significativamente menores que los pacientes sin afección del SNC (14.34 ± 7.78 vs 52.75 ± 5.88).

CONCLUSIONES

Los anticuerpos anti-Ro52 se asocian estrechamente con las principales características clínicas, histopatológicas e inmunológicas del SS primario. La determinación de anti-Ro52 puede ayudar a identificar a un subgrupo específico de pacientes con SS con una enfermedad sistémica más agresiva, en los que podría ser necesario un seguimiento más estrecho y un manejo terapéutico más agresivo. Nuestros resultados sugieren que la determinación de los anticuerpos contra el antígeno Ro52 parece tener ventajas adicionales con respecto a las técnicas estándar de pruebas de anticuerpos anti-Ro/SSA en pacientes con SS primario. La prevalencia de afección neurológica en pacientes con SS primario fue menor en los que presentan positividad para los anticuerpos anti Ro-52, confirmando nuestros hallazgos previos de una correlación inversa entre anticuerpos anti-Ro y afección neurológica. En la práctica clínica, el paciente con afección del SNC y sospecha de SS presentará frecuentemente anticuerpos negativos, lo que obliga a confirmar dicho diagnóstico mediante la realización de una biopsia de glándulas salivares.

SUPLEMENTO

ARTÍCULO I

PAPER

Cardiovascular risk factors in primary Sjögren's syndrome: a case–control study in 624 patients

M Pérez-De-Lis¹, M Akasbi¹, A Sisó⁴, P Diez-Cascon⁴, P Brito-Zerón¹, C Diaz-Lagares¹, J Ortiz⁴, R Perez-Alvarez³, M Ramos-Casals¹ and A Coca²

¹Sjögren Syndrome Research Group (AGAUR), Laboratory of Autoimmune Diseases Josep Font, Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer, Department of Autoimmune Diseases, Barcelona, Spain; ²Hypertension Unit, Department of Internal Medicine, ICMiD, Hospital Clínic, Barcelona, Spain; ³Department of Internal Medicine, Hospital do Meixoeiro, Vigo, Spain; and ⁴Primary Care Research Group, Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer, Centre d'Assistència Primària ABS Les Corts, GESCLINIC, Barcelona, Spain

We evaluated the prevalence and clinical significance of cardiovascular risk factors in a large series of patients with primary Sjögren's syndrome (SS), focusing on the possible association with clinical and immunological SS features, the therapies administered, and the impact on cardiovascular disease. The study cohort included 312 patients fulfilling the 2002 classification criteria for primary SS, consecutively evaluated and followed in our department between 1984 and 2009. The control group consisted of 312 age- and sex-matched patients without systemic autoimmune diseases followed during the study period in a primary care centre.

In comparison with the age- and sex-matched control group, patients with primary SS showed a higher frequency of diabetes mellitus (27% versus 13%, $p < 0.001$) and hypertriglyceridaemia (22% versus 15%, $p = 0.023$), and a lower frequency of hypertension (30% versus 46%, $p < 0.001$) and smoking (19% versus 31%, $p < 0.001$). The adjusted, multivariate analysis showed that SS patients with at least three cardiovascular risk factors had a higher mean age at SS diagnosis ($p < 0.001$), a higher frequency of liver involvement ($p = 0.01$) and central nervous system involvement ($p = 0.001$), higher mean levels of C-reactive protein (CRP, $p = 0.001$), a lower percentage of circulating gamma globulins ($p = 0.001$), and had received corticosteroids more frequently ($p = 0.003$) in comparison with patients without cardiovascular risk factors. Patients who had received corticosteroids showed a higher frequency of hypertension (37% versus 25%, $p = 0.032$), diabetes mellitus (37% versus 21%, $p = 0.002$), and hypertriglyceridaemia (33% versus 15%, $p < 0.001$).

Patients with primary SS showed a twofold higher prevalence of diabetes mellitus and a 1.5-fold higher prevalence of hypertriglyceridaemia in comparison with primary care patients. Corticosteroid use was closely associated with cardiovascular risk factors. These results suggest that cardiovascular risk factors should be taken into account in the management of patients with primary SS and show the importance of recognizing and controlling both traditional and SS-related modifiable risk factors. *Lupus* (2010) **19**, 941–948.

Key words: antimalarials; cardiovascular disease; corticosteroids; diabetes; Sjögren's syndrome

Introduction

Sjögren's syndrome (SS) is a systemic autoimmune disease that presents with sicca symptomatology of the main mucosal surfaces.¹ The main sicca features (xerophthalmia and xerostomia) are determined by specific ocular (Rose Bengal staining, Schirmer test)

and oral (salivary flow measurement, parotid scintigraphy) tests. The histological hallmark is a focal lymphocytic infiltration of the exocrine glands, determined by a biopsy of the minor labial salivary glands.² The spectrum of the disease extends from sicca syndrome to systemic involvement (extra-glandular manifestations) and may be complicated by the development of lymphoma. Patients with SS present a broad spectrum of analytical features (cytopenias, hypergammaglobulinaemia) and auto-antibodies, of which antinuclear antibodies (ANA) are the most frequently detected, anti-Ro/SS-A the

Correspondence to: Dr Manuel Ramos-Casals, Servei de Malalties Autoimmunes, Hospital Clínic, C/Villarroel, 170, 08036 Barcelona, Spain. Email: mramos@clinic.ub.es

Received 8 January 2010; accepted 16 February 2010

most specific, and cryoglobulins and hypocomplementaemia the main prognostic markers.³

Cardiovascular events have emerged as major causes of morbidity and mortality in patients with autoimmune diseases such as systemic lupus erythematosus (SLE)^{4–6} and rheumatoid arthritis (RA),^{7,8} and are associated with both traditional cardiovascular risk factors and autoimmune diseases themselves.^{9–11} However, the clinical significance of cardiovascular disease in patients with primary SS is little studied, even though SS predominantly affects a specific epidemiological subset (postmenopausal women) which has a higher risk of cardiovascular complications.^{12,13} In late 2005, two small case-control studies suggested that primary SS may be associated with a higher frequency of cardiovascular and metabolic abnormalities. Lodde *et al.*¹⁴ described a differentiated lipid serum profile in 46 patients with primary SS, while Vaudo *et al.*¹⁵ found a higher rate of subclinical atherosclerosis in a small group of 37 female SS patients studied by femoral and carotid ultrasonography. Recently, we have described a close association between dyslipidaemia, diabetes, and hyperuricaemia and most demographic, clinical, and immunological SS features.¹⁶ These studies seem to indicate that patients with primary SS have a greater cardiovascular risk than previously supposed.

This case-control study evaluates the prevalence and clinical significance of cardiovascular risk factors in a large series of patients with primary SS in comparison with an age- and sex-matched group of primary care patients without systemic autoimmune diseases, focusing on the possible association with clinical and immunological SS features, the therapies administered, and the impact on cardiovascular morbidity and mortality.

Materials and methods

Patients and controls

The study cohort included 541 patients fulfilling the 1993 classification criteria for primary SS, consecutively evaluated in our department between 1984 and 2009. All patients were considered to have a well-established primary SS defined as fulfilment of at least four of the six 1993 SS classification criteria (including positive autoantibodies as a mandatory criteria), the exclusion of other possible causes of sicca syndrome (infiltrative processes, infections, or neoplasia), and the absence of other systemic autoimmune diseases.

The cohort was retrospectively evaluated to determine fulfilment of the 2002 classification criteria for primary SS.¹⁷ The 312 patients fulfilling these criteria were selected as the study population. Extraglandular involvement in primary SS was evaluated according to the 2009 clinical guidelines of the Spanish Society of Internal Medicine (SEMI) for the management of primary SS.^{18,19} Patients were consecutively included when fulfilment of the 2002 SS classification criteria was confirmed by our department and thereafter followed up prospectively with regular visits at 6–12 months intervals. Clinical and laboratory data were collected and computerized according to the standard protocol of the SEMI guidelines.^{18,19} The individual observation time for each patient was from the time of fulfilment of the 2002 criteria until the last hospital visit, transfer out, or death. The ethics committee of the Hospital Clinic (Barcelona, Spain) approved the study. Owing to the anonymous nature of the study, informed patient consent was not required.

The control group consisted of 312 age- and sex-matched patients without systemic autoimmune diseases followed during the study period in the primary care centre associated with the Hospital Clinic (ABS Les Corts, Barcelona, Spain).

Cardiovascular risk factors

The following data were systematically recorded from the medical and analytical records of patients with primary SS at the time of the last visit to our department:

- Age (considered as a risk factor if >65 years in men and >55 years in women).
- Hypertension (defined as a physician diagnosis and/or prior/active antihypertensive medication).
- Smoking (defined as previous/current consumption of more than one cigarette per day).
- Diabetes mellitus (defined as a physician diagnosis of diabetes requiring insulin or hypoglycaemic agents, and/or the presence in at least two determinations of fasting glycaemia higher than 126 mg/dl).
- Obesity (defined as a waist circumference >102 cm for men and >88 cm for women).
- Hypercholesterolaemia (defined as a total serum cholesterol level >250 mg/dl on two or more prospective visits).
- Hypertriglyceridaemia (defined as serum triglyceride level >150 mg/dl on two or more prospective visits).
- High-density lipoprotein cholesterol (HDL-C; defined as <40 mg/dl) and low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C; defined as >160 mg/dl).

Glucose, total cholesterol, LDL-C, HDL-C, and triglycerides levels were measured in fasting blood samples using standardized laboratory tests. Patients receiving specific treatments for any metabolic abnormality were considered to have the metabolic abnormality in question. Information on the use of corticosteroids, antimalarials, and immunosuppressive agents was also recorded.

Cardiovascular disease

Cardiovascular events were evaluated retrospectively in the last visit and included stroke (confirmed by CT and/or MRI) and ischaemic heart disease (confirmed clinically, by elevated cardiac enzyme levels and/or electrocardiogram).

Statistical analysis

Categorical data were compared using the χ^2 and Fisher's exact tests. Continuous variables were analysed with the student's *t* test in large samples of similar variance and with the nonparametric Mann–Whitney U test for small samples, with results indicated as mean $\pm$ SEM. A two-tailed value of $p < 0.05$ was taken to indicate statistical significance. When several independent variables appeared to have statistical significance in the univariate analysis, a multiple logistic regression analysis was performed. The multivariate analysis was adjusted by age, gender, and the variables that were statistically significant in the univariate analysis. Kaplan–Meier survival curves for the development of cardiovascular events were compared using the logrank and Breslow's tests. The statistical analysis was performed using the SPSS software program.

Results

Cardiovascular risk factors

Table 1 summarizes the prevalence of cardiovascular risk factors in our cohort of 312 patients with primary SS. In comparison with the age- and sex-matched control group, patients with primary SS showed a higher frequency of diabetes mellitus (27% versus 13%, $p < 0.001$) and hypertriglyceridaemia (22% versus 15%, $p = 0.023$), and a lower frequency of hypertension (30% versus 46%, $p < 0.001$) and smoking (19% versus 31%, $p < 0.001$).

Table 2 summarizes the statistical differences found in the comparison of the main demographic and clinical characteristics of SS patients according

Table 1 Prevalence of cardiovascular risk factors in 312 patients with primary SS in comparison with 312 age- and sex-matched primary care patients without systemic autoimmune diseases

	Primary SS n = 312	Control group n = 312	p-value
Hypertension	93 (30%)	143 (46%)	<0.001
Diabetes mellitus	85 (27%)	40 (13%)	<0.001
Hypercholesterolaemia >250 mg/dl	94 (30%)	110 (35%)	0.172
HDL-C <40 mg/dl	13/127 (10%)	25/277 (9%)	0.699
LDL-C >160 mg/dl	29/140 (21%)	44/272 (16%)	0.836
Hypertriglyceridaemia	69 (22%)	47 (15%)	0.023
Smoking	60 (19%)	98 (31%)	<0.001
Obesity	28/158 (18%)	80 (26%)	0.054

HDL-C: high-density lipoprotein cholesterol, LDL-C: low-density lipoprotein cholesterol, SS: Sjögren's syndrome.

to the number of cardiovascular risk factors (none, one/two factors, and three or more factors). SS patients with at least three cardiovascular risk factors, in comparison with the other two groups, had a higher mean age at SS diagnosis (61 versus 56 versus 49 years, $p < 0.001$) and a higher frequency of extraglandular involvement, including:

- Gastrointestinal involvement (31% versus 15% versus 16%, $p = 0.015$);
- Liver involvement (12% versus 16% versus 5%, $p = 0.024$);
- Central nervous system (CNS) involvement (35% versus 8% versus 7%, $p < 0.001$);
- Cranial neuropathy (11% versus 5% versus 3%, $p = 0.035$);
- Peripheral neuropathy (28% versus 12% versus 8%, $p < 0.001$).

In addition, SS patients with at least three cardiovascular risk factors had received corticosteroids more frequently (55% versus 44% versus 27%, $p < 0.001$) and antimalarials less frequently (14% versus 28% versus 27%, $p = 0.047$) in comparison with the other two groups. The adjusted multivariate analysis identified age ($p < 0.001$), liver involvement ($p = 0.01$), CNS involvement ($p = 0.001$), and corticosteroids ($p = 0.003$) as independent significant variables.

Table 3 summarizes the statistical differences found in the comparison of the main analytical characteristics of SS patients according to the number of cardiovascular risk factors (none, one/two factors, and three or more factors).

Table 2 Epidemiological features, sicca features included in the 2002 criteria, general features, associated organ-specific diseases, systemic involvement, and therapies received in patients with primary SS according to the number of cardiovascular risk factors

	No CDV risk factors n = 104	1–2 CDV risk factors n = 130	≥3 CDV risk factors n = 78	p-value
Gender (male)	4 (4%)	6 (5%)	7 (9%)	0.276
Age at criteria fulfilment (mean ± SEM)	49.45 ± 1.52	55.79 ± 1.43	60.86 ± 1.35	<0.001 ^a
Xerostomia	102 (98%)	127 (98%)	75 (96%)	0.698
Xerophthalmia	102 (98%)	126 (97%)	73 (94%)	0.250
Positive ocular tests	90/96 (94%)	113/118 (96%)	69/72 (96%)	0.752
Positive parotid scintigraphy	62/72 (86%)	89/101 (88%)	56/63 (89%)	0.875
Fever	14 (13%)	14 (11%)	8 (10%)	0.749
Parotid enlargement	31 (30%)	27 (21%)	20 (26%)	0.281
Arthralgias	60 (58%)	66 (51%)	42 (54%)	0.573
Arthritis	17 (16%)	22 (17%)	17 (22%)	0.589
Raynaud's phenomenon	20 (19%)	23 (18%)	10 (13%)	0.502
Vasculitis	12 (11%)	9 (7%)	10 (13%)	0.310
Interstitial lung disease	3 (3%)	13 (10%)	13 (10%)	0.079
Gastrointestinal involvement	17 (16%)	20 (15%)	24 (31%)	0.015
Autoimmune liver disease	5 (5%)	21 (16%)	9 (12%)	0.024 ^a
Renal involvement	1 (1%)	8 (6%)	5 (6%)	0.057
Peripheral neuropathy	8 (8%)	16 (12%)	22 (28%)	<0.001
Cranial neuropathy	3 (3%)	6 (5%)	9 (11%)	0.035
CNS involvement	7 (7%)	10 (8%)	27 (35%)	<0.001 ^a
Antimalarials	28 (27%)	36 (28%)	11 (14%)	0.047
Corticosteroids	28 (27%)	57 (44%)	43 (55%)	<0.001 ^a
Immunosuppressive agents	9 (9%)	21 (16%)	13 (17%)	0.177

^aStatistically significant in the adjusted multivariate model.

CDV: cardiovascular, CNS: central nervous system, SS: Sjögren's syndrome.

Table 3 Laboratory and immunological abnormalities of patients with primary SS according to the number of cardiovascular risk factors

	No CDV risk factors n = 104	1–2 CDV risk factors n = 130	≥3 CDV risk factors n = 78	p-value
Mean ESR (mm/h)	36.43 ± 3.01	42.90 ± 2.69	43.55 ± 3.86	0.215
Mean CRP (mg/dl)	0.82 ± 0.17	1.75 ± 0.39	3.30 ± 0.84	0.004 ^a
Anaemia (Hb <10 g/dl)	29/99 (29%)	46/127 (36%)	31/77 (40%)	0.296
Leucopenia (<4000/mm ³)	23/99 (23%)	28/127 (22%)	9/77 (12%)	0.115
Thrombocytopenia (<100000/mm ³)	11/99 (11%)	16/127 (13%)	22/77 (29%)	0.003
Mean circulating gamma globulins (%)	21.77 ± 0.72	21.35 ± 0.68	19.11 ± 0.79	0.044 ^a
Antinuclear antibodies	88 (85%)	107 (83%)	67 (86%)	0.809
Rheumatoid factor	62 (60%)	71 (56%)	34 (45%)	0.116
Anti-Ro/SS-A	69 (66%)	91 (71%)	40 (51%)	0.014
Anti-La/SS-B	54 (52%)	62 (48%)	31 (40%)	0.254
Serum immunoelectrophoresis +	10/56 (18%)	11/85 (13%)	14/49 (29%)	0.079
Cryoglobulins	11/82 (13%)	12/109 (6%)	6/71 (8%)	0.621
Low C3	13/99 (13%)	17/122 (14%)	8/75 (11%)	0.797
Low C4	14/99 (14%)	11/122 (9%)	10/75 (13%)	0.450
Low CH50	13/99 (13%)	17/122 (14%)	11/75 (15%)	0.956

^aStatistically significant in the adjusted multivariate model.

C3: third component of complement, C4: fourth component of complement, CH50: 50% haemolysing dose of complement, CRP: C-reactive protein, ESR: erythrocyte sedimentation rate, Hb: haemoglobin, SS: Sjögren's syndrome.

SS patients with at least three cardiovascular risk factors, in comparison with the other two groups, had:

- Higher mean levels of C-reactive protein (CRP, 3.4 versus 1.7 versus 0.8 mg/dl, $p = 0.004$);
- Lower percentage of circulating gamma globulins (19% versus 21% versus 22%, $p = 0.044$);
- Higher frequency of thrombocytopenia (29% versus 13% versus 11%, $p = 0.003$);
- Lower frequency of anti-Ro/SS-A antibodies (51% versus 71% versus 66%, $p = 0.014$).

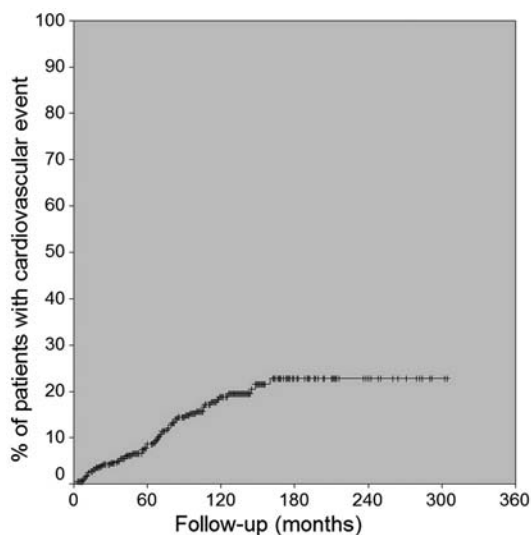


Figure 1 Kaplan–Meier curve for the development of cardiovascular events.

Adjusted multivariate analysis identifies gamma globulins ($p=0.001$) and CRP levels ($p=0.001$) as independent significant variables.

Patients who had received corticosteroids showed a higher frequency of hypertension (37% versus 25%, $p=0.032$), diabetes mellitus (37% versus 21%, $p=0.002$), and hypertriglyceridaemia (33% versus 15%, $p<0.001$). Adjusted multivariate analysis identified age ($p=0.005$), hypertension ($p=0.036$), diabetes ($p=0.014$), and hypertriglyceridaemia ($p=0.006$) as independent significant variables. In contrast, patients who had received antimalarials had a lower frequency of hypertension (17% versus 34%, $p=0.006$), diabetes mellitus (15% versus 31%, $p=0.005$), and hypercholesterolaemia (20% versus 33%, $p=0.031$). Adjusted multivariate analysis identified age ($p<0.001$) as independent significant variable.

Cardiovascular events

During 1640 patient years of observation, 33 (11%) SS patients had experienced one or more cardiovascular events (21 developed ischaemic heart disease, 13 stroke, and one peripheral vascular event). There were 29 women and four men, with a mean age at SS diagnosis of 64 years and 67 years at the time of presentation of cardiovascular event. The Kaplan–Meier plot for the development of cardiovascular events is shown in Figure 1. The prevalence of cardiovascular disease was similar in primary SS patients and controls (11% versus 10%). Twenty-four (8%) patients with primary SS died during follow-up. Within these 24 patients,

cardiovascular disease was directly or significantly related to death in only two (8%).

Patients who developed cardiovascular disease had a higher mean age at SS diagnosis (64.2 versus 53.7 years, $p<0.001$) and a lower frequency of ANA (70% versus 86%, $p=0.01$), rheumatoid factor (32% versus 57%, $p=0.008$), and cryoglobulinaemia (0% versus 12%, $p=0.035$) in comparison with patients who did not develop cardiovascular disease. In addition, patients who developed cardiovascular disease had received corticosteroids more frequently (55% versus 36%) and antimalarials less frequently (12% versus 25%), although the differences were not statistically significant ($p=0.07$ and $p=0.06$, respectively). The mean age at SS diagnosis ($p<0.001$) was a significant independent variable in the multivariate analysis.

Patients with primary SS who developed cardiovascular disease had a higher frequency of cardiovascular risk factors in comparison with those who did not, including a higher frequency of diabetes mellitus (42% versus 25%, $p=0.026$), HDL-C <40 mg/dl (62% versus 30%, $p=0.013$), hypertriglyceridaemia (39% versus 21%, $p=0.024$), and hypertension (73% versus 25%, $p<0.001$). The mean age at SS diagnosis ($p=0.009$), hypertension ($p=0.05$), and HDL-C <40 mg/dl ($p=0.033$) were significant independent variables in the multivariate analysis.

Discussion

This is the first case–control study to analyse the main cardiovascular risk factors in a large series of unselected patients with primary SS fulfilling the 2002 criteria. We found a high frequency of diabetes mellitus and hypertriglyceridaemia and a lower frequency of hypertension and smoking in comparison with an age- and sex-matched control population without systemic autoimmune diseases from a primary care centre of the same geographical area. The aetiopathogenic role of cardiovascular and metabolic alterations in primary SS has recently emerged as a promising research field in this disease. In late 2005, two case–control studies attempted to link primary SS with cardiovascular and metabolic alterations in small series of patients. Lodde *et al.*¹⁴ described a differentiated lipid serum profile in patients with primary SS, while Vaudo *et al.*¹⁵ found a higher rate of subclinical atherosclerosis in female SS patients studied by femoral and carotid ultrasonography. These studies, together

with our results, suggest that the association between cardiovascular disease and primary SS may be closer than previously supposed.

In our SS patients, the most prevalent cardiovascular risk factors were hypercholesterolaemia in 30%, hypertension in 30%, diabetes mellitus in 27%, and hypertriglyceridaemia in 22%, with 24% of patients having at least three traditional risk factors. Hypertension was detected more frequently in our SS patients than in the study by Vaudo *et al.*,¹⁵ which included 37 patients (22%), but less frequently than our primary care patients (46%). A possible explanation may be that a significant percentage of our SS population had undiagnosed hypertension, in contrast to patients from primary care centres in which early detection of hypertension is standardized. Our findings suggest that the diagnosis of hypertension should be more robust in SS patients, and that blood pressure should be routinely determined in close collaboration with the corresponding primary care centre. In contrast to the low frequency of hypertension found, the frequency of diabetes mellitus was 10% higher than that of our primary care patients. This reinforces the association between diabetes and SS reported in experimental (the non-obese diabetic (NOD) mouse is a murine model of diabetes that develops an exocrine disease similar to human SS) and clinical studies (a high frequency of sicca syndrome in patients with diabetes).^{20–22} The aetiopathogenic role of insulin resistance in the development of metabolic alterations in patients with primary SS may be a promising line of future research, similar to that recently followed in other autoimmune diseases such as SLE^{23,24} or RA.^{25,26}

One-quarter of our SS patients had at least three cardiovascular risk factors. These patients had a differentiated epidemiological profile, with a trend to male gender and a significantly higher mean age (mean of 10 years older than SS patients without cardiovascular risk factors). Age and male gender are well-recognized risk factors for cardiovascular disease and our data corroborate these findings in patients with primary SS. Clinically, a greater number of cardiovascular risk factors were associated with a higher prevalence of extraglandular manifestations. This suggests that cardiovascular risk factors might worsen or trigger inflammatory processes in primary SS, contributing to involvement of the main internal organs. With respect to liver damage, a finding of diabetes or hypertriglyceridaemia in the evaluation of primary SS patients with altered liver profiles may be of some significance due to the association between these factors

and hepatic steatosis.^{27,28} With respect to neurological involvement, it seems that cardiovascular risk factors may play a more significant aetiopathogenic role in the main SS-related neurological features than previously supposed. The best example is cerebrovascular disease, although cardiovascular risk factors have also been closely associated with other types of neurological involvement such as cranial neuropathy or mixed peripheral neuropathy, in which it is not possible to ascertain whether the cause is autoimmune, cardiovascular, or a combination of both.^{29,30} Even so, this close association suggests that a complete cardiovascular evaluation should be mandatory in SS patients presenting with neurological involvement.

Our findings with respect to CRP strongly support the role of inflammation in cardiovascular involvement in primary SS, similar to results in the general population and patients with other autoimmune diseases such as SLE^{31–33} and RA.³⁴ Given that CRP plays a pivotal aetiopathogenic role in atheromatosis,^{35,36} elevated CRP levels in patients with primary SS may indicate an increased risk for atherosclerotic cardiovascular damage. The number of cardiovascular risk factors was also associated with a poor immunological expression (low frequency of autoantibodies and hypergammaglobulinaemia). In a previous study, we found a strong association between metabolic alterations and the immunological expression of primary SS, with an inverse correlation between cholesterol levels and autoantibody production.¹⁶ Lodde *et al.*¹⁴ and Vaudo *et al.*,¹⁵ who excluded SS patients with previous cardiovascular and/or metabolic disorders, found similar results. In both studies, the SS patients included had a high frequency of positive immunological markers but lower levels of total cholesterol and HDL-C than control groups.

The prevalence of cardiovascular risk factors in our patients with primary SS was lower in those treated with antimalarials and higher in those treated with corticosteroids. Previous studies in SLE patients^{37,38} suggested a potential protective role of antimalarials in cardiovascular disease and included corticosteroid therapy as a cardiovascular risk factor.^{39,40}

Our results suggest a potential beneficial role for antimalarials in patients with primary SS, although the significance disappears after the adjustment by age, probably because we used antimalarials more frequently in younger than in older primary SS patients. In contrast, corticosteroid therapy was clearly associated with a higher prevalence of cardiovascular risk factors, especially diabetes

mellitus, hypertension, and hypertriglyceridaemia. We strongly suggest limiting the use of corticosteroids to treat severe extraglandular manifestations in primary SS, using the lowest dose necessary for the shortest time possible, always accompanied by close monitoring of cardiovascular parameters. When long-term corticosteroid therapy is anticipated, the addition of immunosuppressive or biological agents should be considered with the goal of achieving minimum doses or withdrawal of corticosteroid maintenance therapy.

There is no consensus on the management of cardiovascular risk in SS patients. Our results show that age is the key factor in the development of cardiovascular disease in our primary SS patients. However, the higher frequency of some cardiovascular risk factors, such as diabetes mellitus and hypertriglyceridaemia, means that determination of fasting glucose and a complete lipid panel analysis should be mandatory in the routine analytical follow-up of primary SS patients, including specific preventive interventions in close collaboration with primary care.

In addition, carotid ultrasonography should be performed in patients with primary SS and cardiovascular risk factors in order to detect subclinical atherosclerosis. The possibility of modifying the clinical and immunological expression of primary SS through strict control of the coexisting metabolic alterations seems to be very attractive and has been demonstrated in murine models of SS.⁴¹ Some pharmacological agents used in patients with metabolic alterations might have a potential role as future treatments in primary SS, including thiazolidinediones, metformin, antioxidants, and statins.⁴²

With respect to prognosis, Vaudo *et al.*¹⁵ recently found that subclinical atherosclerosis was evident in about one-half of a small series of patients with primary SS, although recent studies found that the overall mortality of patients with primary SS was not related to cardiovascular disease.^{43,44} Our results also showed no differences in the prevalence of cardiovascular events between primary SS patients and the age- and sex-matched controls.

In conclusion, patients with primary SS showed a twofold higher prevalence of diabetes mellitus and a 1.5-fold higher prevalence of hypertriglyceridaemia in comparison with an age- and sex-matched group of primary care patients without systemic autoimmune diseases. The presence of cardiovascular risk factors was principally associated with older age, a higher prevalence of extraglandular manifestations and raised CRP levels, and a

lower frequency of hypergammaglobulinaemia and anti-Ro/SS-A antibodies. Corticosteroid use was closely associated with cardiovascular risk factors. These results suggest that cardiovascular risk factors should be taken into account in the management of patients with primary SS and show the importance of recognizing and controlling both traditional and SS-related modifiable risk factors.

Acknowledgments

We wish to thank David Buss for his editorial assistance. Supported by Grants La Marató de TV3 (071810) and Fondo de Investigaciones Sanitarias (080103).

References

- 1 Fox RI. Sjögren's syndrome. *Lancet* 2005; 366: 321–331.
- 2 Kassan SS, Moutsopoulos HM. Clinical manifestations and early diagnosis of Sjögren syndrome. *Arch Intern Med* 2004; 164: 1275–1284.
- 3 Ramos-Casals M, Tzioufas AG, Font J. Primary Sjögren's syndrome: new clinical and therapeutic concepts. *Ann Rheum Dis* 2005; 64: 347–354.
- 4 Sherer Y, Zinger H, Shoenfeld Y. Atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *Autoimmunity* 2010; 43: 98–102.
- 5 Font J, Ramos-Casals M, Cervera R, *et al.* Cardiovascular risk factors and the long-term outcome of lupus nephritis. *QJM* 2001; 94: 19–26.
- 6 Nossent J, Cikes N, Kiss E, *et al.* Current causes of death in systemic lupus erythematosus in Europe, 2000–2004: relation to disease activity and damage accrual. *Lupus* 2007; 16: 309–317.
- 7 Gonzalez-Gay MA, Gonzalez-Juanatey C, Martin J. Rheumatoid arthritis: a disease associated with accelerated atherogenesis. *Semin Arthritis Rheum* 2005; 35: 8–17.
- 8 Gonzalez-Gay MA, Gonzalez-Juanatey C, Piñeiro A, Garcia-Porrua C, Testa A, Llorca J. High-grade C-reactive protein elevation correlates with accelerated atherogenesis in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2005; 32: 1219–1223.
- 9 Becker-Merok A, Nossent J. Prevalence, predictors and outcome of vascular damage in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2009; 18: 508–515.
- 10 Ahmad Y, Shelmerdine J, Bodill H, *et al.* Subclinical atherosclerosis in systemic lupus erythematosus (SLE): the relative contribution of classic risk factors and the lupus phenotype. *Rheumatology (Oxford)* 2007; 46: 983–988.
- 11 Font J, Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, *et al.* Association of mannose-binding lectin gene polymorphisms with antiphospholipid syndrome, cardiovascular disease and chronic damage in patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)* 2007; 46: 76–80.
- 12 Rautaharju PM, Kooperberg C, Larson JC, LaCroix A. Electrocardiographic abnormalities that predict coronary heart disease events and mortality in postmenopausal women: the Women's Health Initiative. *Circulation* 2006; 113: 473–480.
- 13 Corrado E, Rizzo M, Muratori I, Coppola G, Novo S. Older age and markers of inflammation are strong predictors of clinical events in women with asymptomatic carotid lesions. *Menopause* 2008; 15: 240–247.
- 14 Lodde BM, Sankar V, Kok MR, Leakan RA, Tak PP, Pillemer SR. Serum lipid levels in Sjögren's syndrome. *Rheumatology (Oxford)* 2006; 45: 481–484.

- 15 Vaudo G, Bocci EB, Shoenfeld Y, *et al.* Precocious intima-media thickening in patients with primary Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 3890–3897.
- 16 Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, Sisó A, *et al.* High prevalence of serum metabolic alterations in primary Sjögren's syndrome: influence on clinical and immunological expression. *J Rheumatol* 2007; 34: 754–761.
- 17 Vitali C, Bombardieri S, Jonsson R, *et al.* Classification criteria for Sjögren's syndrome: a revised version of the European criteria proposed by the American-European Consensus Group. *Ann Rheum Dis* 2002; 61: 554–558.
- 18 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: 210–219.
- 19 Ramos-Casals M, Font J, Garcia-Carrasco M, *et al.* Primary Sjögren syndrome: hematologic patterns of disease expression. *Medicine (Baltimore)* 2002; 81: 281–292.
- 20 Robinson CP, Yamachika S, Alford CE, *et al.* Elevated levels of cysteine protease activity in saliva and salivary glands of the non-obese diabetic (NOD) mouse model for Sjögren syndrome. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1997; 94: 5767–5771.
- 21 Ramos-Remus C, Suarez-Almazor M, Russell AS. Low tear production in patients with diabetes mellitus is not due to Sjögren's syndrome. *Clin Exp Rheumatol* 1994; 12: 375–380.
- 22 Binder A, Maddison PJ, Skinner P, Kurtz A, Isenberg DA. Sjögren's syndrome: association with type-1 diabetes mellitus. *Br J Rheumatol* 1989; 28: 518–520.
- 23 Sada KE, Yamasaki Y, Maruyama M, *et al.* Altered levels of adipocytokines in association with insulin resistance in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2006; 33: 1545–1552.
- 24 El Magadmi M, Ahmad Y, Turkie W, *et al.* Hyperinsulinemia, insulin resistance, and circulating oxidized low density lipoprotein in women with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2006; 33: 50–56.
- 25 Gonzalez-Gay MA, De Matias JM, Gonzalez-Juanatey C, *et al.* Anti-tumor necrosis factor-alpha blockade improves insulin resistance in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2006; 24: 83–86.
- 26 Dessein PH, Joffe BI, Stanwix AE. Inflammation, insulin resistance, and aberrant lipid metabolism as cardiovascular risk factors in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2003; 30: 1403–1405.
- 27 Perlemuter G, Bigorgne A, Cassard-Doulcier AM, Naveau S. Nonalcoholic fatty liver disease: from pathogenesis to patient care. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2007; 3: 458–469.
- 28 Rader DJ. Effect of insulin resistance, dyslipidemia, and intra-abdominal adiposity on the development of cardiovascular disease and diabetes mellitus. *Am J Med* 2007; 120(Suppl 1): S12–S18.
- 29 Said G. Diabetic neuropathy: a review. *Nat Clin Pract Neurol* 2007; 3: 331–340.
- 30 Eshbaugh CG, Siatkowski RM, Smith JL, Kline LB. Simultaneous, multiple cranial neuropathies in diabetes mellitus. *J Neuroophthalmol* 1995; 15: 219–224.
- 31 Nikpour M, Gladman DD, Ibañez D, Urowitz MB. Variability and correlates of high sensitivity C-reactive protein in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2009; 18: 966–973.
- 32 Pons-Estel GJ, González LA, Zhang J, *et al.* Predictors of cardiovascular damage in patients with systemic lupus erythematosus: data from LUMINA (LXVIII), a multiethnic US cohort. *Rheumatology (Oxford)* 2009; 48: 817–822.
- 33 Lee SS, Singh S, Magder LS, Petri M. Predictors of high sensitivity C-reactive protein levels in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2008; 17: 114–123.
- 34 Gonzalez-Gay MA, Gonzalez-Juanatey C, Lopez-Diaz MJ, *et al.* HLA-DRB1 and persistent chronic inflammation contribute to cardiovascular events and cardiovascular mortality in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2007; 57: 125–132.
- 35 Danenberg HD, Szalai AJ, Swaminathan RV, *et al.* Increased thrombosis after arterial injury in human C-reactive protein-transgenic mice. *Circulation* 2003; 108: 512–515.
- 36 Paul A, Ko KWS, Li L, *et al.* C-reactive protein accelerates the progression of atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice. *Circulation* 2004; 109: 647–655.
- 37 Ruiz-Irastorza G, Egurbide MV, Pijoan JI, *et al.* Effect of antimalarials on thrombosis and survival in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2006; 15: 577–583.
- 38 Ruiz-Irastorza G, Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, Khamashta MA. Clinical efficacy and side effects of antimalarials in systemic lupus erythematosus: a systematic review. *Ann Rheum Dis* 2010; 69: 20–28.
- 39 Bessant R, Duncan R, Ambler G, *et al.* Prevalence of conventional and lupus-specific risk factors for cardiovascular disease in patients with systemic lupus erythematosus: A case-control study. *Arthritis Rheum* 2006; 55: 892–899.
- 40 Doria A, Shoenfeld Y, Wu R, *et al.* Risk factors for subclinical atherosclerosis in a prospective cohort of patients with systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 1071–1077.
- 41 Swanson CA, Levy JA, Morrow WJ. Effect of low dietary lipid on the development of Sjögren's syndrome and haematological abnormalities in (NZB x NZW) F1 mice. *Ann Rheum Dis* 1989; 48: 765–770.
- 42 Davidson MH. Management of dyslipidemia in patients with complicated metabolic syndrome. *Am J Cardiol* 2005; 96: 22E–25E.
- 43 Theander E, Manthorpe R, Jacobsson LT. Mortality and causes of death in primary Sjögren's syndrome: a prospective cohort study. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 1262–1269.
- 44 Brito-Zerón P, Ramos-Casals M, Bove A, Sentis J, Font J. Predicting adverse outcomes in primary Sjögren's syndrome: identification of prognostic factors. *Rheumatology (Oxford)* 2007; 46: 1359–1362.

Cardiovascular risk factors in primary Sjögren's syndrome: a case-control study in 624 patients.

M Pérez-De-Lis, **M Akasbi**, A Sisó, P Díez-Cascon, P Brito-Zerón, C Díaz-Lagares, J Ortiz, R Pérez-Alvarez, M Ramos-Casals and A Coca. *Lupus* 2010 Jul; 19(8):941-8.

Este artículo ha sido empleado en la tesis doctoral de la Dra. Marta Pérez de Lis Novo ("Impacto de la enfermedad cardiovascular en el síndrome de Sjögren primario", 2010), por lo que en esta tesis doctoral aparece reflejado como artículo complementario.

OBJETIVOS

1. Evaluar la prevalencia y la importancia clínica de los factores de riesgo cardiovascular en una serie grande de pacientes con SS primario, centrado en la posible asociación con características clínicas e inmunológicas del SS primario, los tratamientos administrados y el impacto sobre la enfermedad cardiovascular.
2. Comparar los factores de riesgo cardiovascular en pacientes con SS primario frente a un grupo control sin enfermedades autoinmunes sistémicas, similar en edad y sexo.
3. Describir los efectos de los factores de riesgo cardiovascular sobre la afección neurológica en los pacientes con SS primario.

PRINCIPALES RESULTADOS

1. En comparación con el grupo control ajustado por edad y sexo, los pacientes con SS primario mostraron una mayor frecuencia de diabetes mellitus (27% frente al 13%) e hipertrigliceridemia (22% vs 15%), y una menor frecuencia de hipertensión arterial (30% vs 46%) y de tabaquismo (19% vs 31%).
2. Setenta y ocho pacientes (24%) tenían al menos 3 factores de riesgo cardiovascular. El análisis multivariado ajustado mostró que los pacientes con SS con al menos tres factores de riesgo cardiovascular en comparación con los pacientes sin factores de riesgo cardiovascular, tenían una edad promedio mayor al momento del diagnóstico del SS, una mayor frecuencia de afección hepática, un aumento en los niveles medios de la proteína C-reactiva, un menor porcentaje

-
- de gammaglobulinas circulantes y habían recibido corticosteroides con mayor frecuencia.
3. Los pacientes que habían recibido corticosteroides mostraron una mayor frecuencia de hipertensión arterial (37% vs 25%), diabetes mellitus (37% vs 21%) e hipertrigliceridemia (33% vs 15%).
 4. El número de factores de riesgo cardiovascular se correlacionó directamente con el porcentaje de afección del sistema nervioso:
 - 4.1. El porcentaje de afección del SNC en los pacientes sin factores de riesgo cardiovascular (FRCV) fue del 7%, en los pacientes con 1-2 FRCV fue del 8% y en los pacientes con ≥ 3 FRCV del 35% ($p < 0,001$).
 - 4.2. El porcentaje de afección de pares craneales en los pacientes sin factores de riesgo cardiovascular (FRCV) fue del 3%, en los pacientes con 1-2 FRCV fue del 5% y en los pacientes con ≥ 3 FRCV del 11% ($p = 0,035$).
 - 4.3. El porcentaje de afección del SNP en los pacientes sin factores de riesgo cardiovascular (FRCV) fue del 8%, en los pacientes con 1-2 FRCV fue del 12% y en los pacientes con ≥ 3 FRCV del 28% ($p < 0,001$).

CONCLUSIONES

Los pacientes con SS primario mostraron una prevalencia dos veces mayor de diabetes mellitus y una prevalencia de 1,5 veces mayor de hipertrigliceridemia en comparación con los pacientes de atención primaria. La presencia de factores de riesgo cardiovascular se asocia principalmente a una mayor edad, mayor prevalencia de manifestaciones extraglandulares y niveles elevados de proteína C-reactiva, y una menor frecuencia de hipergammaglobulinemia y anticuerpos anti-Ro/SS-A. El uso de corticosteroides se asoció estrechamente con factores de riesgo cardiovascular. El hecho de que un mayor número de factores de riesgo cardiovascular esté asociado con una mayor prevalencia de manifestaciones neurológicas, sugiere que los factores de riesgo cardiovascular pueden empeorar o desencadenar la afección neurológica del SS primario. Estos resultados sugieren que los factores de riesgo cardiovascular deben ser tenidos en cuenta en el manejo de pacientes con SS primario y afección neurológica y muestra la importancia de reconocer y controlar tanto los factores de riesgo tradicionales como los modificables relacionados con el SS.

DISCUSIÓN

Aunque hoy en día sigue sin conocerse con exactitud la prevalencia real de la afección del SNC en el paciente con SS primario, el análisis conjunto de los principales estudios realizados en los últimos 25 años sugiere una cifra entre el 5% y el 10%. Es importante destacar la gran variabilidad de sus síntomas y signos neurológicos, que hacen que pueda confundirse con otras enfermedades neurológicas con un espectro clínico similar. En la práctica clínica, el espectro de manifestaciones neurológicas en el paciente con SS es muy amplio, e incluye desde formas asintomáticas con hallazgo exclusivo de lesiones desmielinizantes en sustancia blanca, a formas de afección focal o difusa cerebral, de médula espinal o epilepsia. Las situaciones que con más frecuencia inducen una mayor complejidad en el diagnóstico diferencial de la afección del SNC en el paciente con SS primario son la presencia de otras EAS, la enfermedad cerebrovascular y las lesiones desmielinizantes (EM/EM-like).

No existe un tratamiento estandarizado en la afección del SNC en el SS. Va a depender fundamentalmente del tipo de afección neurológica que presente el paciente, de los síntomas y de la posible coexistencia de otros procesos asociados. En formas graves de afección neurológica se debe utilizar un tratamiento inmunodepresor intravenoso con pulsos de metilprednisolona y ciclofosfamida a fin de disminuir el número de secuelas neurológicas, y en aquellos casos refractarios o en riesgo vital, el uso de inmunoglobulinas y recambios plasmáticos.

1. AFECCIÓN DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL EN EL PACIENTE CON SS PRIMARIO: IMPLICACIONES EN LA PRÁCTICA DIARIA

1.1. Caracterización clínica

En la práctica clínica, el espectro de manifestaciones neurológicas en el paciente con SS es muy amplio, e incluye desde formas asintomáticas con hallazgo exclusivo de lesiones desmielinizantes en sustancia blanca, a formas de afección focal o difusa cerebral, de médula espinal o epilepsia. También es frecuente la aparición de alteraciones cognitivas, clínica psiquiátrica y migraña. Debido al desconocimiento sobre los mecanismos etiopatogénicos implicados, los principales estudios (156, 168, 170, 190) suelen abordar la descripción de las alteraciones del SNC desde un punto de vista de localización anatómica (afección cerebral difusa o focal, medular y meníngea).

1.1.1. Manifestaciones cerebrales

La afección cerebral difusa en forma de encefalopatía o psicosis aguda ha sido descrita de forma excepcional (Tabla 13). En cambio, la mayoría de los estudios coinciden en la existencia de un deterioro cognitivo leve-moderado en los pacientes con SS y afección del SNC, con una especial alteración de la memoria, de la capacidad de atención y de concentración. En las principales series es una de las alteraciones descritas con más frecuencia, con un total de 34 casos (Tabla 13). La frecuencia de esta alteración varía considerablemente en aquellos estudios que analizan de forma específica su prevalencia, oscilando entre un 25% y un 50% (161, 170, 202, 216, 217). En el estudio del grupo de Baltimore en el que se realizaron pruebas neuropsicológicas se detectó disfunción cognitiva en cerca del 50% de los pacientes (217). En la mayoría de pacientes se observa ausencia de déficits corticales específicos, tales como afasia, apraxia y alexia, lo que implicaría la existencia de una disfunción preferentemente

subcortical, siendo el hallazgo de demencia cortical grave infrecuente. Se han descrito algunos casos aislados de demencia en pacientes con SS primario: Caselli et al (182) describen una paciente de 45 años que desarrolló una demencia progresiva en 15 meses (sin alteraciones en la RM) y que se resolvió con altas dosis de corticoides, mientras que Kawashima et al (218) describieron una demencia subcortical en una mujer de 48 años (RM con lesiones desmielinizantes) que también mejoró con corticoides. En las grandes series (Tabla 13) solo Delalande et al (190) describen dos pacientes, lo que hace suponer que la demencia deba ser considerada una manifestación del SNC excepcional en el SS primario.

En relación a la afección cerebral focal la presentación clínica puede ser muy diversa y a menudo difícil de diagnosticar y de diferenciar de otras entidades. Al inicio los síntomas neurológicos pueden ser transitorios, con curso remitente-recurrente, imitando el curso de enfermedades neurológicas como la EM. Con el tiempo la enfermedad puede hacerse progresiva y crónica (158). Los estudios que detallan el tipo de afección focal cerebral incluyen síntomas sugestivos de accidente cerebrovascular (déficits motores o sensitivos, afasias o disartrias) en 52 pacientes, enfermedad similar a la EM en 30, crisis epilépticas en 14, alteraciones cerebelosas en 12 y trastornos del movimiento en 9 (Tabla 13). Es importante destacar que ninguno de estos estudios ha evaluado de forma sistemática la presencia de otras patologías implicadas en lesiones del SNC como son el síndrome antifosfolípídico (SAF) o, especialmente, la presencia concomitante de factores de riesgo y/o enfermedad cerebrovascular. Los estudios que han evaluado mediante pruebas de neuroimagen (RM) la presencia de lesiones asintomáticas de sustancia blanca en pacientes con SS primario se resumen en la Tabla 14 (157, 162-164, 169, 170, 190, 202, 204, 245, 247-250).

Tabla 13. Clasificación de la afección del sistema nervioso central (SNC) en las principales series de pacientes con SS primario

TIPO DE AFECCIÓN	Nº de pacientes	Referencias
AFECCIÓN CEREBRAL		
a) Enfermedad neurológica difusa		
- Deterioro cognitivo	34	156, 168, 170, 173, 190, 198, 202
- Encefalopatía	7	156, 167, 170, 190
- Demencia	2	190
- Psicosis	1	170
b) Enfermedad neurológica focal		
- AVC	52	116, 163, 167, 168, 173, 190, 198, 199, 203
- EM/EM-like	30	163, 168, 169, 170, 179, 190, 201
- Defectos focales	21	156, 169, 170
- Epilepsia	14	116, 156, 190, 198, 201
- Alteraciones cerebelosas	12	170, 190
- Afección piramidal	9	167, 172, 190, 198, 202
- Vasculitis del SNC	1	195
c) Otras alteraciones		
- Alteraciones psiquiátricas	67	163, 168, 203
- Migraña	29	163, 167, 201
- Depresión	12	167, 168
- Atrofia cortical	4	199
- Papiledema	1	198
AFECCIÓN MEDULAR		
- Mielitis crónica	20	156, 169, 190
- Mielitis aguda	12	190
- Mielitis transversa	5	167, 202
- Alteraciones extrapiramidales	9	179, 190, 195
- Vejiga neurógena	4	156, 168
- Hemorragia subaracnoidea espinal	1	156
AFECCIÓN MENÍNGEA		
- Meningoencefalitis	3	156
- Meningitis aséptica	5	168, 198, 199

AVC: accidente vascular cerebral; EM: esclerosis múltiple; SNC: sistema nervioso central.

Tabla 14. Prevalencia de LSB en pacientes con SS primario

Autor (referencia)	Año	N	Edad media (años)	Clínica	LSB (n)	% de lesiones	Factores de riesgo cardiovascular
Alexander et al (157)	1988	16	NS	Afección NRL	12	75%	NE
		22		Asintomatico	2	9%	NE
Pierot et al (162)	1993	15	NS	Asintomatico	9	60%	NE
Escudero et al (163)	1995	48	58.2	Mixta	25	51%	NE
Tajima et al (169)	1997	21	51.7	Sospecha af NRL	1	5%	NE
Govoni et al (170)	1999	7	47.3	Afección NRL	6	86%	NE
Coates et al (164)	1999	30	63.0	No seleccionados	24	80%	HTA 23%, DM 0%
Belin et al (247)	1999	14	50.3	Mixta	7	50%	NE
Lafitte et al (202)	2001	9	NS	Afección NRL	5	56%	NE
Mataro et al (204)	2003	15	55.7	Afección NRL	8	61%	NE
Delalande et al (190)	2004	58	NS	Afección NRL	41	70%	NE
Le Guern et al (248)	2009	10	40.2	No seleccionados	2	20%	HTA 10%
Alhomoud et al (249)	2009	12	40.0	Afección NRL	7	58%	NE
Gono et al (250)	2010	10	NS	Afección NRL	5	50%	NE
Massara et al (245)	2010	23	55.8	Afección NRL	20	87%	Analizado pero no descrito
Estudio actual	2010	51	64.2	Sospecha af NRL	25	49%	HTA 49%, DM 49%, Hcol 45%, HTG 35%
TOTAL	-	361	-	-	199	55%	-

DM: diabetes mellitus; Hcol: hipercolesterolemia; HTA: hipertensión; HTG: hipertrigliceridemia; LSB: lesiones desmielinizantes; NE: no evaluado; NRL: neurológica; NS: no especificado.

Respecto a la prevalencia, se han detectado lesiones en 133 (55%) del total de 241 pacientes con SS primario incluidos en los 9 estudios, frente a 42 (46%) del total de 92 controles apareados por edad y sexo incluidos en tres de los estudios ($p=0.11$, OR 1.47, IC 95% 0.88-2.45) (163, 164, 204). La cifra de prevalencia varía según los estudios (del 5% de Tajima et al -169- al 86% de Govoni et al -170-), y las mayores cifras se encuentran en los estudios que incluyeron pacientes con afección neurológica (70% en la serie de Delalande et al -190-, 75% en el estudio de Alexander et al -157-).

De los tres estudios que incluyeron un grupo control ajustado por edad y sexo, destaca el de Coates et al (164), que analizaron 30 pacientes con SS primario sin clínica neurológica (edad media de 63 años). Aunque los autores encontraron un mayor número total de lesiones en la RNM cerebral en los pacientes con SS frente al grupo control, la diferencia significativa casi desapareció tras excluir en ambos grupos los pacientes hipertensos. Y es que la hipertensión arterial, junto con otros procesos frecuentes en el SS primario como la migraña o la depresión, se ha asociado a la aparición de lesiones inespecíficas de sustancia blanca.

Respecto a las características de las lesiones, la gran mayoría de estudios describen las lesiones como redondeadas, de pequeño tamaño y de localización subcortical o periventricular, aunque se han descrito otras localizaciones más periféricas (202), en cuerpo calloso (14% de los pacientes de Delalande et al -190-) o en los ganglios de la base (17% -190-). Son mayoritariamente múltiples y solo se han descrito como lesiones únicas en 3 pacientes (169, 202). Respecto al número, cabe destacar que en más del 50% de los pacientes con SS primario se detectan 10 o más lesiones (162, 164), una cifra que sólo es del 11% en controles (164).

Finalmente, solo dos estudios han analizado su similitud con las lesiones que se observan en la EM, con resultados contrapuestos (0% en el estudio de Alexander et al -157- frente al 40% en el de Delalande et al -190-).

Por lo tanto, es difícil definir el significado clínico-patológico de las lesiones en sustancia blanca cerebral en el paciente con SS primario asintomático, especialmente en el de mayor edad, ya que se ha demostrado que estas lesiones pueden aparecer en la población general, asociadas a la edad y a otros procesos como migraña o la presencia de factores de riesgo cardiovascular (219, 220). Aun así, algunos estudios (204, 217) han detectado una correlación entre la extensión y el tamaño de las lesiones y el enlentecimiento psicomotor, la disminución de la atención y la alteración de las actividades visuo-manuales de los pacientes.

Algunos pacientes nos han sido referidos con el diagnóstico de mielitis y tras analizar la clínica y los resultados del EMG y la RM, el diagnóstico final ha sido el de neuropatía sensitiva pura.

A pesar de que la clínica y los resultados del EMG permiten diferenciar entre la mielitis y esta entidad, sí que es cierto que las imágenes de la RM pueden llevar a confusión, pues pueden encontrarse datos de afección medular en pacientes con neuropatía sensitiva. Así, Mori et al (228) evaluó los hallazgos observados en la RNM medular de estos pacientes, encontrando una posible relación entre el curso clínico y las imágenes en la RNM, ya que los pacientes con síntomas de neuropatía sensitiva más extensa y grave presentaban mayores áreas de hiperseñal en T2 que los pacientes con menos afección sensitiva periférica. Cabe destacar que el estudio de Delalande et al (190) mostró alteraciones en la RM medular en 39 pacientes pero solo 28 fueron diagnosticados clínicamente de mielitis. Aunque los autores no lo detallan, es posible que algunos de estos pacientes presentaran una neuropatía sensitiva. Se ha

postulado que estas imágenes hiperintensas puedan estar relacionadas con la infiltración linfocitaria de los ganglios raquídeos, característica de la neuropatía sensitiva.

Los trastornos neuropsiquiátricos crónicos, como la ansiedad, depresión, neurosis e hipocondría, son posiblemente la afección neuropsicológica más común en el paciente con SS primario. Los estudios que han analizado de forma específica estas alteraciones muestran cifras de depresión del 15-32%, ansiedad del 12-48% o somatización del 12% (161, 221). Sin embargo, la frecuente asociación de síndromes somáticos funcionales como la fibromialgia (hasta un 33% de pacientes con SS primario la padecen) dificulta el atribuir la existencia del proceso psiquiátrico exclusivamente al SS primario.

También se ha observado una elevada frecuencia de migraña en pacientes con SS primario en relación con controles sanos, con frecuencias cercanas al 50%. Nuevamente resulta difícil atribuirlo exclusivamente al SS debido a la elevada prevalencia de cefalea en la población general, por lo que no está claro si la migraña es secundaria a la enfermedad o es un trastorno no específico asociado (222).

La aparición de parkinsonismo asociado al SS es infrecuente (menos de 10 casos descritos). En general se trata de un parkinsonismo atípico, sin predominio del temblor, con síndrome rígido-acinético, trastorno de la marcha e inestabilidad postural, con poca respuesta al tratamiento con levo-dopa y respuesta variable al tratamiento inmunosupresor (223, 224). Una prueba complementaria de utilidad en el diagnóstico diferencial entre ambas formas de parkinsonismo es la el PET con F-fluorodesoxiglucosa (FDG-PET), que evalúa el metabolismo regional cerebral de la glucosa. En la mayoría de los casos de parkinsonismo atípico se evidencia un descenso talámico y estriatal del metabolismo de la glucosa, en contraste con el hipermetabolismo descrito en la enfermedad de Parkinson (225).

1.1.2. Manifestaciones meníngeas

En 1983, Elaine Alexander (226) describió 5 pacientes con SS primario y meningitis aséptica recurrente (todas mujeres, entre 33 y 52 años), dos de las cuales presentaban otras manifestaciones del SNC acompañantes (mielitis y epilepsia, respectivamente). Actualmente la afección meníngea debe considerarse como una manifestación inusual del SS primario, ya que se han publicado una decena de casos adicionales aislados y está descrita de forma infrecuente en los principales estudios neurológicos en el SS primario (Tabla 13). La afección meníngea en forma de meningitis aséptica cursa con infiltrado inflamatorio de células mononucleares y aumento de proteínas en LCR, y puede acompañarse de otros síntomas como cefalea, confusión, delirio, parálisis transitoria de pares craneales y fiebre (170, 226, 227). Se han descrito además casos adicionales de meningitis relacionados con la administración de fármacos (antiinflamatorios no esteroideos, azatioprina) en los que la meningitis desaparece una vez retirado el fármaco pero frecuentemente recurre al reintroducirlo (198).

1.1.3. Manifestaciones medulares

La médula espinal puede afectarse de forma aguda o crónica en el paciente con SS primario. Es una de las afecciones más frecuentes del SNC en el SS primario, de la que se han descrito cerca de 50 casos (Tabla 15), la mayoría incluidos en los dos principales estudios sobre afección neurológica en el SNC (158, 190). La presentación clínica predominante consiste en una mielitis aguda o crónica, aunque también se ha descrito otras formas de afección medular como hemorragia subaracnoidea espinal (181), síndrome de Brown-Sequard (158, 208) o enfermedad de motoneurona similar a ELA (190) (Figura 4).

Figura 4. Mielitis en paciente con SS primario.



La clínica consiste en nivel sensitivo, déficit motor y alteración del control de esfínteres, con clínica acompañante de neuritis óptica en un 10-20% de casos. La presentación crónica puede tener un curso clínico similar al de la EM (190). En la mayoría de casos la RMN medular mostró afección de una metámera vertebral (65%), con un predominio de la afección cervical (82%) seguida por la dorsal (47%) y raramente de localización lumbar (12%), con afección centromedular en un 40% (de acuerdo a los datos de la mayor serie publicada por Delalande et al -190-). Los potenciales evocados visuales pueden estar alterados en más del 50% de casos aún sin haber presentado ningún episodio clínico de neuritis óptica. El análisis del LCR

generalmente muestra aumento de la celularidad e hiperproteíorraquia. La determinación de bandas oligoclonales en LCR suele mostrar 1-2 bandas en la mayoría de los casos. Debe realizarse diagnóstico diferencial con la neuropatía sensitiva atáxica, además de otros procesos como formas progresivas de EM, la enfermedad de Devic y la infección por virus como el VIH o el HTLV-1 (228).

Tabla 15. Afección medular en el SS primario

Autor, año (referencia)	Presentación Aguda/Crónica	Cuadro clínico
Alexander et al, 1986 (158)	14/3	Mielitis=14 Brown-Séquard=2 HSE=1
Konttinen et al, 1987 (205)	1/0	Mielitis
Wise et al, 1988 (206)	1/0	Mielitis + NO
Tesar et al, 1992 (207)	1/0	Mielitis + NO
Menage et al, 1993 (208)	1/0	Brown-Séquard
Harada et al, 1995 (209)	1/0	Mielitis + NO
Lyu et al, 1995 (210)	1/0	Mielitis
Linarkadi et al, 1997 (303)	0/1	Mielitis
Kaneko et al, 1998 (211)	1/0	Mielitis
Wright et al, 1999 (212)	1/0	Mielitis + NO
Mochizuki et al, 2000 (213)	1/0	Mielitis + NO
Manabe et al, 2000 (214)	1/0	Mielitis
Lafitte et al, 2001 (202)	3/0	Mielitis
Hermisson et al, 2002 (215)	1/0	Mielitis
Delalande et al, 2004 (190)	12/17	Mielitis=26 Mielitis + NO=2 ELA-like=1

ELA: esclerosis lateral amiotrófica; HSE: hemorragia subaracnoidea espinal; NO: neuritis óptica.

1.2. Claves para el diagnóstico

1.2.1. Presentación clínica

De acuerdo a los resultados presentados en esta Tesis Doctoral, las manifestaciones neurológicas que puede producir el SS suelen ser muy heterogéneas y requieren una anamnesis y una exploración física completa, con el fin de orientar sindrónicamente el cuadro clínico que presente cada paciente (cuadros cerebrales focales o difusos, procesos meníngeos o medulares) y evaluar la presencia de afección neurológica a otros niveles (afección de pares craneales, neuropatía periférica). Posteriormente tendremos que basarnos en una serie de exploraciones complementarias que puedan apoyar nuestro diagnóstico.

Desde un punto de vista clínico, es importante incidir en el momento de aparición de las alteraciones neurológicas respecto al momento del diagnóstico del SS primario:

a) La afección del SNC como primera manifestación. Uno de los principales aspectos a destacar en la afección neurológica del SS primario es que en un porcentaje importante de pacientes, su diagnóstico puede preceder al diagnóstico del SS primario. Así, en la principal serie publicada hasta la fecha (190), 66 (81%) de los pacientes descritos con afección neurológica (tanto central como periférica) fueron diagnosticados con posterioridad de SS primario tras un seguimiento medio de 4,6 años, una cifra especialmente notable en el caso de la afección medular (61%). Por ello es importante incluir el SS primario en el diagnóstico diferencial de las principales alteraciones del SNC, y aplicar los criterios clasificatorios vigentes de SS (tabla 13) cuando exista la sospecha de que la afección del SNC pueda estar relacionada con un SS incipiente o no diagnosticado.

b) La afección del SNC en el paciente ya diagnosticado de SS primario. En el paciente ya diagnosticado, además de evaluar el tipo de afección neurológica debe tenerse muy en cuenta la posible contribución de otros procesos no relacionados directamente con el SS, como otras enfermedades autoinmunes asociadas (principalmente SAF, LES y vasculitis sistémicas) o patologías relacionadas con la edad (enfermedad cardiovascular o procesos neurodegenerativos).

1.2.2. Análisis del líquido cefalorraquídeo (LCR)

Es frecuente encontrar la presencia de linfocitosis, elevación del índice de IgG y presencia de una o más bandas oligoclonales en el LCR en los pacientes con SS y afección neurológica, especialmente en los pacientes con afecciones meníngea o medular (10, 170). Estos hallazgos pueden fluctuar durante el curso de la enfermedad y se incrementan fundamentalmente en los periodos de actividad. En la serie descrita por Delalande et al, el 30% de los pacientes con afección del SNC presentaban datos en el LCR compatibles con meningitis linfocitaria aséptica, junto con la presencia de bandas oligoclonales, aunque los autores no detallan el número de bandas detectado (170).

Aun así, estudios recientes muestran una utilidad limitada del estudio del LCR en el diagnóstico diferencial de la afección del SNC de las principales enfermedades autoinmunes (LES, SS primario, Behçet o sarcoidosis) (229). Sí que parece ser más útil en diferenciar el SS primario de la EM, sobre todo en lo que se refiere al número de bandas oligoclonales detectadas (menos de 5 en el paciente con SS primario frente a más de 10 en el paciente con EM -230-).

1.2.3. Estudios electrofisiológicos

Los potenciales evocados medidos en las vías cortico-espinal, visual y auditiva, se ven alterados con frecuencia y son útiles para detectar afección subclínica y valorar la progresión de la enfermedad neurológica (10, 170, 204). El estudio de Delalande et al (190) mostró alteraciones de los potenciales evocados visuales en el 61% de los pacientes con afección del SNC, confirmando el diagnóstico de neuritis óptica en 13 pacientes que presentaban alteraciones visuales y detectando alteraciones subclínicas en otros 12.

El EEG también suele mostrar alteraciones hasta en un tercio de los pacientes con SS y afección del SNC, bien en forma de actividad focal y puntas en pacientes con déficit focal o epilepsia, o como enlentecimiento difuso de la actividad cerebral en los que se presentan con encefalopatía o deterioro cognitivo (170).

1.2.4. Estudios de neuroimagen

La RM convencional brinda medidas sensibles y fiables para la aproximación diagnóstica del paciente con SS primario y afección del SNC, tanto a nivel cerebral como meníngeo y medular. La utilización de contraste con Gadolinio proporciona además información para valorar la integridad de la barrera hematoencefálica y distinguir entre lesiones activas o antiguas. Actualmente se están aplicando nuevas técnicas (como la técnica FLAIR) (220) que pueden ayudar a incrementar la especificidad de los hallazgos obtenidos mediante RM y ser de utilidad en el diagnóstico diferencial entre entidades clínicas como la EM, SAF o enfermedad cerebrovascular. Las imágenes de resonancia magnética por difusión o perfusión tienen interés cuando hay sospecha de patología isquémica, permitiendo diferenciar entre lesiones agudas o crónicas. La RNM espectroscópica proporciona información acerca

del metabolismo celular cerebral y permite cuantificar la pérdida neuronal y demostrar un daño neuronal reversible, por lo que también se ha empleado en pacientes con EM y LES.

Los estudios con tomografía de emisión de protones (SPECT) son sensibles pero poco específicos para detectar la presencia y la localización de zonas de hipoperfusión cerebral (170).

El papel diagnóstico de la arteriografía cerebral ha quedado relegado hoy en día con las nuevas técnicas de neuroimagen vascular, que permiten estudiar la estructura vascular cerebral mediante procedimientos no invasivos.

1.3. Diagnóstico diferencial: el problema de las lesiones de sustancia blanca

La afección neurológica es una de las manifestaciones sistémicas del SS primario más típicas. Sin embargo, mientras que la afección del sistema nervioso periférico está bien definida, hay pocos datos sobre la del sistema nervioso central (SNC), especialmente con respecto a la prevalencia, las manifestaciones clínicas y la asociación con otros procesos (190, 243). Uno de los problemas diagnósticos más difíciles en el SS primario es el de pacientes en los que los estudios de imágenes neurológicas revelan la presencia de alteraciones en la sustancia blanca (LSB). En estos pacientes, los especialistas suelen sospechar el diagnóstico de afección activa del SNC, ya sea de origen vasculítico o en forma de enfermedad inflamatoria desmielinizante (incluyendo esclerosis múltiple-EM) que podrían llevar a tratarse con terapias agresivas. Sin embargo, la frecuencia de LSB aumenta con la edad y los factores de riesgo cerebrovascular, y las LSB son altamente sugestivas de EM de acuerdo a las características específicas de su localización (periventricular, cuerpo calloso y lesiones yuxtacorticales) y su morfología (forma ovoide, bien definidas, homogéneas) (244).

Aunque se han llevado a cabo algunos estudios en pacientes con SS primario derivados para evaluación neurológica específica (190), hay poca información sobre la prevalencia y el significado clínico de las LSB en grandes cohortes de pacientes no seleccionados con SS primario (245).

1.3.1. Estudios de prevalencia

Los estudios que evalúan las LSB en el SS primario se resumen en la Tabla 14 (157, 162-164, 169, 170, 190, 202, 204, 245, 247-250). En un total de 199/361 (55%) de los pacientes incluidos en 15 estudios se encontró que tenían LSB, con una prevalencia entre el 5% (169) y el 87% (245), en comparación con el 49% de las pruebas de neuroimagen realizadas en nuestros pacientes por su presunta afección neurológica. Estas diferencias pueden explicarse no sólo por el distinto origen (departamentos de neurología o medicina interna, unidades especializadas en SS), sino también por la distinta prevalencia de algunos procesos asociados per se con una alta tasa de LSB (edad, factores de riesgo vascular cerebral, EM subyacente), y si los pacientes presentan síntomas neurológicos. Así, los estudios que incluyen pacientes asintomáticos con SS primario no seleccionados a menudo muestran un porcentaje más bajo de LSB (157, 248, 249). Sin embargo, estudios recientes bien diseñados, controlados encontraron una prevalencia similar de LSB entre los pacientes con SS primario y los pacientes sin SS después del ajuste de algunos factores. Coates et al (164) encontró un mayor número de LSB en pacientes con SS primario que en los controles emparejados por edad y sexo, aunque la diferencia casi desapareció cuando se excluyeron los pacientes hipertensos de ambos grupos. Por el contrario, Harboe et al (251) no encontraron diferencias significativas en las puntuaciones totales de LSB y regionales seleccionados entre 68 pacientes con SS primario y 68 controles sanos de la misma edad y sexo. En el SS

primario, la mayoría de los estudios describen las LSB como pequeñas lesiones redondeadas, predominantemente en las áreas subcorticales o periventriculares. Sin embargo, las LSB también se han descrito en el cerebelo, cuerpo calloso y los ganglios basales (164, 170, 190). Como se observa en nuestros resultados, las LBS suelen ser múltiples, y sólo 4 pacientes con SS primario, entre ellos uno de nuestro estudio, se ha descrito que tenga una sola lesión (163, 246).

1.3.2. Lesiones vasculares: papel de los factores de riesgo cardiovascular

En los últimos años se ha producido un creciente interés en el estudio de la enfermedad cardiovascular y los factores metabólicos en enfermedades autoinmunes y reumatológicas como el LES y la AR, interés que no ha aparecido en el SS primario hasta hace pocos años (231). No ha sido hasta finales de 2005, cuando en 2 estudios de casos y controles se analizó la asociación de las alteraciones cardiovasculares y metabólicas en series pequeñas de pacientes con SS primario. Lodde et al describieron un perfil lipídico distinto en pacientes con SS primario (232), mientras que Vaudo et al (192) encontraron aterosclerosis carotídea subclínica en casi la mitad de una serie pequeña de pacientes con SS primario, sugiriendo la existencia de una mayor frecuencia de ateromatosis al igual que ocurre en el LES. No existen estudios que hayan analizado de forma sistematizada el papel de los factores de riesgo cardiovascular en la aparición de ACV en pacientes con SS primario.

La etiopatogenia de las LSB en los pacientes con SS primario no está clara. En nuestro estudio, la presencia de LSB se asoció con la edad y con factores de riesgo cerebrovasculares. En los pacientes sin enfermedad autoinmune, la frecuencia de LSB claramente aumenta con la edad (207), y en la población en general están estrechamente relacionadas con las enfermedades cardiovasculares, la hipertensión y el síndrome

metabólico (208-211, 303). En nuestro estudio, más del 90% de los pacientes con LSB tenían factores de riesgo vascular cerebral y el modelo multivariado ajustado por edad y sexo identificó la hipertensión y las cifras de c-HDL como predictores independientes de LSB en los pacientes con SS primario. En conjunto, estos datos sugieren que, en la mayoría de los pacientes con SS primario, las LSB se deben a causas no autoinmunes.

1.3.3. Lesiones inflamatorias/desmielinizantes: solapamiento con la esclerosis múltiple

Como hemos señalado anteriormente, la frecuente detección de lesiones hiperintensas en sustancia blanca en la RNM de pacientes con SS y afección neurológica conlleva a un amplio diagnóstico diferencial. Aunque las posibles causas de este tipo de imágenes son múltiples (vasculares, infecciosas, inflamatorias, genéticas, metabólicas o neoplásicas -233, 234-, Tabla 14), el diagnóstico diferencial con la EM es probablemente la situación clínica más frecuente. El SS y la EM son entidades con importantes similitudes, como tener una base autoinmune, un curso remitente-recurrente y presentar lesiones en sustancia blanca y bandas oligoclonales en LCR. Además se pueden observar también síntomas de sequedad y presencia de autoanticuerpos en pacientes con EM. Por ello, uno de los problemas diagnósticos más frecuentes en el paciente con SS y lesiones de sustancia blanca, es atribuir al SS o a la EM la etiología de las lesiones. Así, se pueden plantear tres situaciones clínicas diferentes:

1. El paciente presenta una EM con síntomas de sequedad de mucosas.
2. El paciente presenta un SS primario con una afección del SNC que simula una EM.

3. El paciente presenta ambas enfermedades, lo que podría considerarse como una asociación de una enfermedad autoinmune órgano-específica (EM) y una sistémica (SS), al igual que ocurre con la tiroiditis o la cirrosis biliar primaria.

Respecto a la primera posibilidad, se han publicado varios estudios para intentar establecer la prevalencia de SS o síndrome seco en pacientes con EM establecida. Aunque de Seze et al detectaron una prevalencia de SS en pacientes con EM del 16,6%, superior a la observada en población general (10), esta mayor prevalencia no ha sido corroborada por otros autores. Miro et al (235) en 64 pacientes diagnosticados de EM encontró solo dos pacientes que cumplieron criterios de SS (3%), mientras que en otras tres series que incluyeron un total de 270 pacientes con EM (236-238) no se encontró ningún paciente con SS. Por tanto, la mayoría de estudios muestran que el diagnóstico de SS en el paciente con EM establecida debe ser considerado como excepcional.

La situación más compleja es evaluar si el paciente con SS primario y lesiones desmielinizantes presenta una EM asociada o es una afección del SNC asociada al SS. Existen algunas diferencias clínicas, hallazgos de laboratorio y estudios de imagen que pueden ayudar a establecer una diferenciación entre estas dos enfermedades (Tabla 16).

Tabla 16. Diagnóstico diferencial entre esclerosis múltiple y SS primario

	EM*	SS primario
Edad de inicio < 40 años	70%	< 10%**
Relación mujer:hombre	1,5:1	15:1**
Bandas oligoclonales en LCR	5-10 bandas en el 90%	Menos de 5 bandas
Descenso nº bandas tras tratamiento con corticoides	NO	SÍ
Análisis del LCR - linfocitosis - IgG - Proteínas	discreta 90% normal	>50 células 50% Elevadas
Potenciales evocados alterados	PEV 85% PEAT 67% PESS 77%	59% (80% subclínico) - -
ANA	3-27% (títulos bajos)	85%**
Ac anti.Ro (SS-A)	7-15%	52%**
Hipocomplementemia	NE	10%**
RMN craneal	Lesiones en cuerpo calloso Atrofia de cuerpo calloso Nº de lesiones >10	<15% <15% Nº lesiones <10
Polineuropatía periférica	NO	11%**
Vasculitis	NO	9%**

ANA: anticuerpos antinucleraes; EM: esclerosis múltiple; LCR: líquido cefalorraquídeo; NE: no especificado; PEAT: potenciales evocados auditivos de tronco encefálico; PESS: potenciales evocados somato-sensoriales; PEV: potenciales evocados visuales; RMN: resonancia magnética nuclear.

* *Handbook of multiple sclerosis* (306).

** Datos extraídos de la serie GEMESS (2).

Posiblemente la evolución del paciente sea uno de los principales factores que permitan diferenciar con mayor claridad entre EM y afección del SNC en el SS primario. Y es que no es infrecuente que los pacientes con SS primario y lesiones asintomáticas de SNC o estén asintomáticos o presenten manifestaciones neurológicas inespecíficas (migraña, alteraciones psiquiátricas, depresión). En estos pacientes debe

realizarse un estrecho control clínico compartido por neurólogos y especialistas en enfermedades autoinmunes, y no es inhabitual llegar al diagnóstico tras meses de seguimiento. Así, para el diagnóstico de la esclerosis múltiple se requiere evidencia de una diseminación de lesiones en el sistema nervioso central tanto temporal como espacial. Eso quiere decir que no sólo tienen que existir por lo menos dos lesiones distintas, verificables por síntomas clínicos o por resonancia magnética, sino que además tiene que haber evidencias de nuevos síntomas o lesiones en un intervalo de 30 días.

En cuanto al análisis del LCR, en ambos procesos puede encontrarse elevación del índice de IgG y bandas oligoclonales. Por un lado, la presencia de linfocitosis y elevación de proteínas es más frecuente encontrarlo en pacientes con SS. Por otro y tal como hemos comentado con anterioridad, la inmunoelectroforesis parece ser útil en diferenciar SS primario y EM respecto al número de bandas, que suele ser menos de 5 en el paciente con SS primario y más de 10 en el paciente con EM (230).

La RNM debería ser una prueba diagnóstica clave para diferenciar estas dos entidades, aunque en ocasiones las lesiones encontradas en las dos enfermedades pueden ser indistinguibles. Así, Delalande et al (190) constatan que el 40% de los pacientes con SS que tenían afección neurológica presentaban lesiones compatibles con EM. La aplicación de los criterios de Barkhof pueden ayudar a diferenciar entre ambas situaciones (Tabla 17), sobre todo si se tiene en cuenta el tamaño y la localización de las lesiones.

Tabla 17. Criterios diagnósticos de esclerosis múltiple

a) Dos o más ataques
a1. Con evidencia clínica objetiva de ≥ 2 lesiones
No son necesarios más estudios
a2. Con evidencia clínica objetiva de 1 lesión (presentación monosintomática, síndrome clínico aislado)
Diseminación en espacio demostrada por RM o
Diseminación en tiempo (nuevo ataque clínico que comprometa un sitio diferente) o
> 2 lesiones en la RM junto con alteración del LCR consistentes con EM.
b) Un ataque
b1. Con evidencia clínica objetiva de > 2 lesiones
Diseminación en espacio demostrada por RM o
Diseminación en tiempo (nuevo ataque clínico que comprometa un sitio diferente)
b2. Con evidencia clínica objetiva de 1 lesión (presentación monosintomática, síndrome clínico aislado)
Diseminación en espacio demostrada por RM o
Diseminación en tiempo (segundo ataque clínico que comprometa un sitio diferente) o
> 2 lesiones en la RM junto con alteración del LCR consistentes con EM.
c) Progresión neurológica insidiosa sugestiva de EM. Cualquiera de las siguientes situaciones:
c1. Alteración del LCR junto con diseminación en espacio consistente en:
nueve o más lesiones en T2 en cerebro o
una o más lesiones en médula espinal o
4-8 lesiones cerebrales más una lesión espinal.
c2. Diseminación en tiempo demostrada por RM junto con potenciales evocados visuales alterados asociados a:
4-8 lesiones cerebrales o
<4 lesiones cerebrales más una espinal
c3. Progresión continua por un año

EM: esclerosis múltiple; LCR: líquido cefalorraquídeo; RM: resonancia magnética.

Así, las imágenes de la RM del paciente con SS primario y lesiones desmielinizantes (Figuras 5A y 5B) presentan un patrón diferencial respecto a las que se observan en la RM de la paciente con EM (Figura 6).

Figura 5. Lesiones desmielinizantes en pacientes con SS primario: A) Paciente de 57 años asintomática y B) Paciente de 23 años con migraña y trastorno psiquiátrico

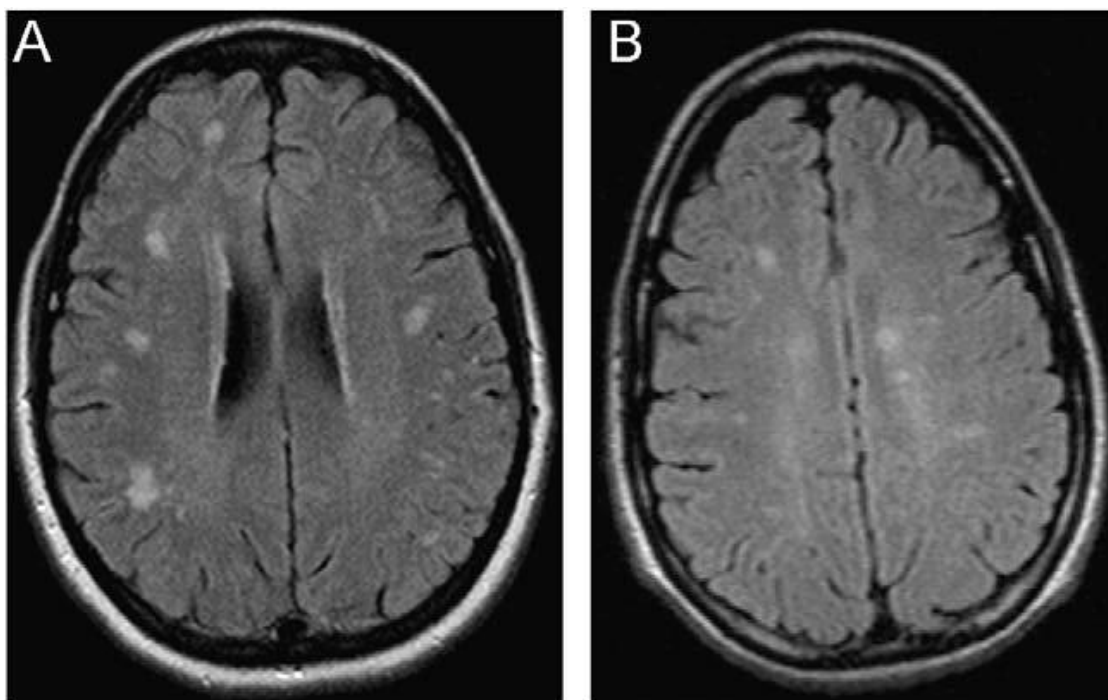
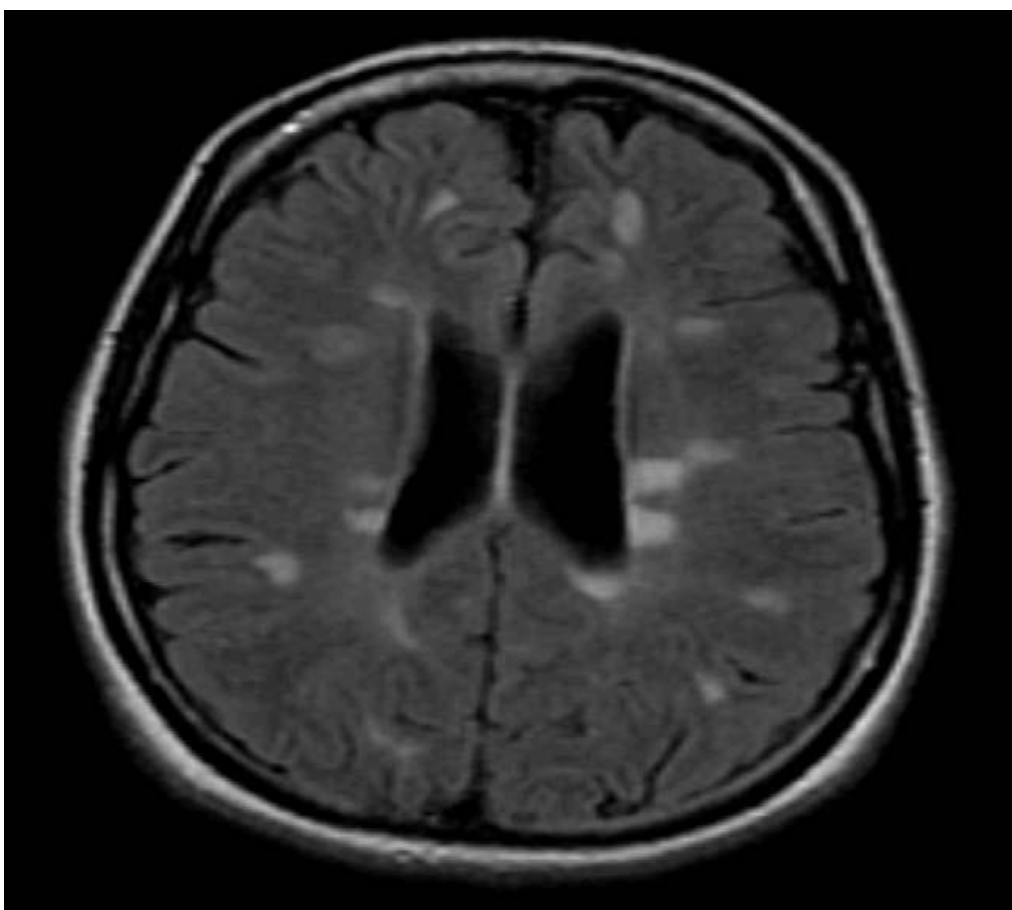


Figura 6. Lesiones desmielinizantes en paciente con EM



La identificación de LSB en un paciente con SS primario requiere un diagnóstico diferencial con la EM. Delalande et al (190) encontraron que el 40% de los pacientes con SS primario y afección neurológica tenían LSB sugestivas de EM, aunque no describieron los criterios utilizados para definir los resultados de la RM. Nosotros hemos encontrado una prevalencia mucho menor de lesiones tipo esclerosis múltiple en nuestra población no seleccionada de pacientes con SS primario, probablemente debido a una mayor edad de nuestros pacientes, la elevada tasa de factores de riesgo cerebrovascular y haber utilizado unas definiciones más estrictas para considerar LSB sugestivas de EM. Además, en nuestro estudio, los hallazgos de neuroimagen fueron indicados por un especialista en el SS con fines de selección y no por neurólogos, que principalmente evalúan a los pacientes con una alta probabilidad de tener una enfermedad neurológica bien definida. Esto pone de relieve la importancia de evaluar la procedencia (neurólogos vs unidad de SS), cuando se analiza la prevalencia de afección del SNC en pacientes con SS primario.

Algunas de las características clínicas, analíticas y de imagen pueden ayudar a diferenciar entre la enfermedad cerebrovascular isquémica y la enfermedad inflamatoria/desmielinizante tipo EM. El curso clínico es probablemente el factor clave en el diagnóstico de la EM. En los pacientes con SS primario, las LSB a menudo se diagnostican en pacientes asintomáticos o en aquellos con síntomas neurológicos no específicos (migraña, pérdida de memoria, depresión), como aparece en el presente estudio. Por el contrario, un diagnóstico de EM requiere síntomas neurológicos focales sugerentes de un brote de esclerosis múltiple, junto con la aparición de un nuevo episodio clínico o una lesión en la RM durante el seguimiento ("diseminación en el espacio y en el tiempo") (244, 304, 305). El análisis del líquido cefalorraquídeo (LCR), puede ayudar al diagnóstico diferencial, aunque tanto unos niveles elevados de IgG

como el hallazgo de bandas oligoclonales se encuentran en ambas enfermedades. Los niveles más altos de linfocitos en LCR y la elevación de proteínas son hallazgos más frecuentes, pero no siempre, en pacientes con SS, aunque esta no es una característica siempre válida. La inmunoelectroforesis del LCR puede mostrar un menor número de bandas oligoclonales en el SS primario (menos de 5 en comparación con más de 10 en pacientes con EM) (230). Sin embargo, la clave para el diagnóstico diferencial sigue siendo la RM cerebral para mostrar la presencia, tamaño y ubicación de las LSB. La evaluación de los expertos y la aplicación de los criterios de Barkhof en la resonancia magnética darán lugar a un correcto diagnóstico de esclerosis múltiple (304, 305).

1.3.4. Coexistencia con otras enfermedades autoinmunes sistémicas

Aunque la aparición de clínica neurológica focal en el paciente con SS primario se ha considerado clásicamente como una manifestación sistémica de la enfermedad, su extraordinaria rareza lleva a plantear en estos pacientes otras posibilidades diagnósticas. Las EAS que pueden estar asociadas con más frecuencia al SS y que se asocian con frecuencia a afección neurológica son el LES y el SAF. Respecto al SAF, los anticuerpos antifosfolipídicos se han detectado en 120 (20%) de los 589 pacientes con SS primario analizados en distintos estudios (228). En nuestra serie detectamos 36 pacientes (13%), con un espectro muy amplio de manifestaciones relacionadas con el SAF (trombosis, plaquetopenia, pérdidas fetales, livedo reticularis y anemia hemolítica), aunque solo 4 (10%) de estos 36 pacientes cumplían los criterios clasificatorios vigentes de SAF (228).

2. AFECCIÓN DEL SISTEMA NERVIOSO PERIFÉRICO EN EL PACIENTE CON SS PRIMARIO: IMPLICACIONES EN LA PRÁCTICA DIARIA

2.1. Actualización de los datos de prevalencia

La neuropatía periférica es una enfermedad neurológica común con una prevalencia global de alrededor del 2%, llegando a un 8% en personas de más de 55 años (260). La combinación de hallazgos clínicos, pruebas de electrodiagnóstico y las investigaciones de laboratorio personalizado permite la clasificación de la mayoría de las neuropatías según el subtipo y la etiología, lo que permite la evaluación racional del pronóstico y de la aproximación terapéutica. En el SS primario, una de las enfermedades autoinmunes sistémicas más frecuentemente asociadas con la neuropatía periférica, la amplia gama de enfermedades del nervio periférico hace esencial una clara definición de los diferentes subtipos de la neuropatía. Las pruebas de electrodiagnóstico muestran la fisiopatología predominante (desmielinizante o axonal) y su distribución anatómica (mononeuropatía, mononeuropatía múltiple o polineuropatía) (253). Se ha descrito una prevalencia de neuropatía periférica del 11.2% en grandes series de pacientes con SS primario (2, 252) siendo una de las manifestaciones extraglandulares más frecuentes de esta enfermedad. El diagnóstico de los pacientes con neuropatía periférica requiere una evaluación exhaustiva de los signos y síntomas, seguido por la confirmación mediante estudios electrodiagnósticos, que son útiles para establecer el tipo de neuropatía (mononeuropatía, mononeuropatía múltiple o polineuropatía) y clasificarla primariamente como desmielinizante o axonal (253). La polineuropatía axonal y la mononeuropatía múltiple son los tipos más frecuentes de neuropatía periférica en el SS primario (255), junto con la neuropatía sensitiva pura, que está causada por un daño en las neuronas sensoriales de la raíz dorsal y los ganglios de Gasser (190, 194, 256, 257). Hay pocos estudios específicos de neuropatía periférica en

el SS primario, con datos disponibles limitados sobre los patrones diferenciados de expresión clínica e inmunológica de los diferentes subtipos de neuropatía y su relación con procesos concomitantes no relacionados con el SS. Dos estudios recientes han descrito las características de 30 y 36 pacientes franceses con SS primario y neuropatía periférica (258, 259), respectivamente, aunque hubo diferencias significativas en el diseño de los estudios y en la clasificación de la neuropatía periférica, lo que limita la comparación entre ambos estudios.

En la presente Tesis Doctoral describimos una prevalencia de neuropatía periférica del 18% en pacientes con SS primario, de los cuales un 2% eran claramente atribuibles a otras enfermedades distintas al SS. La neuropatía periférica fue clasificada de acuerdo a los cuatro patrones electrodiagnósticos descritos por Delalande et al (190). Sin embargo, un estudio reciente (258) clasifica las neuropatías de acuerdo a los patrones clínicos (neuropatía atáxica, neuropatía sensorial no atáxica y neuropatía sensitivomotora). La clasificación de las neuropatías periféricas de acuerdo a los patrones electrodiagnósticos ofrece un perfil más exacto del tipo de neuropatía y las posibles causas, y puede plantear unas opciones de tratamiento más específicas (253). Los modelos claramente diferenciados de expresión de los tres principales tipos de neuropatías periféricas identificados en nuestra cohorte (polineuropatía axonal, neuropatía sensorial pura y mononeuropatía múltiple) apoyan la utilidad de la clasificación de las neuropatías periféricas de acuerdo a los resultados electrodiagnósticos.

2.2. Manejo de la polineuropatía axonal

Al igual que en la población general, el tipo más común de polineuropatía en nuestros pacientes con SS primario fue la polineuropatía axonal simétrica, cuyo

diagnóstico diferencial es amplio. La clasificación de la polineuropatía como desmielinizante o axonal proporciona un enfoque etiológico más preciso. La polineuropatía desmielinizante puede ser hereditaria (enfermedad de Charcot-Marie-Tooth) o adquirida (CIDP o polineuropatía paraproteinémica), mientras que la polineuropatía axonal sensitivomotora simétrica se asocia principalmente a enfermedades autoinmunes, enfermedades endocrinas o metabólicas, o a factores externos (medicamentos, tóxicos). La polineuropatía crónica se clasifica como idiopática en el 20-25% de los pacientes (253). Nuestro estudio describe el mayor número de pacientes con polineuropatía axonal asociada al SS de un solo centro: de los 27 pacientes, encontramos una polineuropatía claramente atribuida a otras causas distintas al SS primario en sólo 3 casos. Los restantes 24 pacientes tenían un perfil característico que consistía en edad avanzada, una baja frecuencia de características sistémicas / inmunológicas relacionadas con el SS y de cumplimiento de los criterios de 2002, y una alta frecuencia de gammapatía monoclonal y factores de riesgo cardiovascular. Algunas de estas características (edad >55 años, gammapatía monoclonal, enfermedad metabólica) se asocian con un mayor riesgo de neuropatía periférica en la población general (253). Esto sugiere que la etiología de la polineuropatía axonal en el SS primario puede extenderse más allá de la enfermedad autoinmune en sí. Por lo tanto, en pacientes con SS y polineuropatía axonal se recomienda la evaluación específica de una posible enfermedad subyacente hematológica, junto con el seguimiento y control de los factores de riesgo cardiovascular.

Teniendo en cuenta la buena evolución en la mayoría de nuestros pacientes con polineuropatía axonal relacionada con el SS (sólo el 12% avanzaron durante el seguimiento), se puede recomendar un enfoque conservador en el momento del

diagnóstico, centrado en el control de los síntomas neuropáticos asociados y los factores de riesgo cardiovascular. Se puede iniciar tratamiento con prednisona 60 mg al día, especialmente en pacientes con una presentación aguda / grave, aunque el objetivo debe ser retirar el tratamiento corticoideo tan pronto como sea posible. Si la respuesta es inadecuada o no se toleran los efectos adversos, el siguiente paso puede ser la administración de inmunoglobulinas intravenosas o rituximab, combinado con una nueva búsqueda de patologías médicas no relacionadas con el SS primario.

2.3. Manejo de la neuropatía atáxica

La neuropatía sensorial pura (NSP) afecta a menos del 3% de nuestros pacientes con SS primario. Tanto la presentación como el perfil de los pacientes fueron claramente diferentes respecto a los pacientes con polineuropatía axonal. Clínicamente, la NSP se caracterizó por la afección sensorial asimétrica, que suele comenzar en las extremidades superiores y afectar principalmente a las sensibilidades cinestésica y vibratoria; algunos pacientes también presentaron pupila de Adie o afección sensorial del trigémino. Hemos descrito los resultados de 15 pacientes con SS primario y NSP en los cuales hemos encontrado resultados similares a estudios previos (190, 261, 262). La NSP precedió o coincidió con el diagnóstico del SS en dos tercios de los casos: por lo tanto, el SS debe ser descartado en todos los pacientes que se presentan con neuropatía sensitiva, incluyendo tanto una biopsia salivar como la determinación de anticuerpos anti-Ro/La por la razón descrita anteriormente. Al comienzo de la neuropatía, la participación sensorial puede ser unilateral y pueden confundirse con lesiones en la médula espinal o el tálamo, en cuyo caso pueden ser necesarios estudios de resonancia magnética. Los pacientes con SS y NSP eran en su mayoría mujeres, tenían una edad más temprana al diagnóstico del SS y una menor frecuencia de marcadores analíticos

frecuentemente asociados con procesos inflamatorios crónicos (velocidad de sedimentación globular elevada, anemia) y de marcadores inmunológicos (hipergammaglobulinemia, ANA e hipocomplementemia). La NSP fue crónica e insidiosa en la mayoría de los pacientes, con una mala respuesta al tratamiento con corticoides o inmunosupresores, a pesar de la estabilización de la sintomatología (de forma espontánea o después del tratamiento con inmunoglobulinas intravenosas o rituximab en algún paciente) (263-265). La importancia del diagnóstico de la NSP reside en el hecho de que puede preceder al diagnóstico del SS primario, que no está asociada con vasculitis sistémica, y que el tratamiento con corticoides e inmunosupresión estándar es a menudo ineficaz (266).

2.4. Manejo de la multineuritis

Como se recomienda en las guías generales para el manejo de las neuropatías periféricas (254), el diagnóstico de un paciente con sospecha de mononeuropatía múltiple es urgente en el SS primario, ya que muchos de estos pacientes presentan una vasculitis (en nuestra serie, casi dos tercios de los casos, principalmente crioglobulinémica). Los principales síntomas de presentación incluyen parestesias distales, con sensación de dolor y / o ardor en las extremidades inferiores, que a menudo empeora por la noche. El perfil de los pacientes con SS y mononeuropatía múltiple es claramente diferente del de los pacientes con otros tipos de neuropatía periférica, no sólo debido a la fuerte asociación con vasculitis subyacente, sino también a la alta prevalencia de afección parotídea grave, afección extraglandular, citopenias y marcadores inmunológicos positivos. Esto es consistente con un perfil de paciente de "alta actividad sistémica". En contraste con otras polineuropatías, la respuesta terapéutica de los pacientes con mononeuropatía múltiple a los corticosteroides y los

agentes inmunosupresores es excelente (266). Sin embargo, esto no se asoció a un mejor pronóstico, sino todo lo contrario. Los pacientes con SS y mononeuropatía múltiple tuvieron la menor tasa de supervivencia de todos los pacientes con neuropatía, no debido a la participación neuropática, si no a la vasculitis sistémica subyacente. Esto pone de relieve la necesidad de la identificación temprana de los síntomas neurológicos sugestivos de mononeuropatía múltiple y el inicio temprano del tratamiento.

2.5. Neuropatía de fibra pequeña en el SS primario

Es uno de los tipos de neuropatía periférica más recientemente vinculados al SS primario. La neuropatía de fibra pequeña consiste en una neuropatía sensorial dolorosa, por afección de las fibras nociceptivas A alfa y C. Su frecuencia no está bien establecida. La mayoría de los estudios de cohorte de pacientes no seleccionados con SS primario antes de 2003 integraban esta enfermedad bajo el grupo de neuropatías sensitivas (308). Para su diagnóstico se realizan pruebas sensoriales cuantitativas, biopsia de nervio y de piel. Esta última objetiva una reducción en la densidad de fibras nerviosas epidérmicas o una morfología anormal de dichas fibras (269). Mori et al (268) describió en una cohorte de pacientes con SS primario y afección neurológica en 18 de 92 pacientes con neuropatía de fibra pequeña sin ataxia. Otros grupos especializados en neurología han llegado a encontrar este tipo de neuropatía como la NP sensitiva más frecuente (309). En cohortes no especializadas la prevalencia podría ser del 5-10%. En algunos casos, los pacientes refieren síntomas neuropáticos como dolor y parestesias, pero la evaluación clínica y el EMG resultan normales. En ellos se puede sospechar una neuropatía de fibra pequeña que muchas veces queda sin confirmar al no realizarse biopsias de piel o las pruebas sensitivas cualitativas para confirmar el diagnóstico (252). Otros estudios recientes como la cohorte de Damien Sène de 2011 encontraron

neuropatía de fibra pequeña en 11 de 120 pacientes (258). La clínica característica viene marcada por un dolor muy intenso, con una exploración desproporcionadamente normal o con una alteración selectiva de la afección nociceptiva y una preservación relativa de las sensibilidades vibratoria y propioceptiva, de instauración subaguda o crónica. El diagnóstico diferencial deberá realizarse con la diabetes mellitus, amiloidosis, síndromes paraneoplásicos, quimioterapia, enfermedades genéticas (como la enfermedad de Fabry) y complicaciones del tratamiento antirretroviral del VIH, aunque en la mayoría de los pacientes no se llega a identificar una etiología (308).

3. NUEVOS CONCEPTOS DIAGNOSTICOS Y TERAPÉUTICOS EN LA AFECCIÓN NEUROLÓGICA DEL SS PRIMARIO

3.1. Inclusión de la afección neurológica en el nuevo índice de actividad ESSDAI

Para evaluar el grado de afección sistémica en el SS primario se ha creado recientemente el nuevo índice de actividad EULAR SS Disease Activity Index (ESSDAI), basado en las características clínicas, biológicas, radiológicas e histológicas de la enfermedad. (307). En él aparecen doce dominios, con distintos pesos a la hora de puntuarlos y dos de ellos se refieren a la afección neurológica tanto del sistema nervioso central como del sistema nervioso periférico (Tabla 18). Mediante él podremos evaluar de forma más estandarizada la afección extraglandular de los pacientes con SS primario. La importancia de la afección neurológica en el paciente con SS primario queda perfectamente reflejada en la existencia del índice ESSDAI de los dos dominios correspondientes a la afección central y periférica, que quedan a su vez clasificados en subtipos según la gravedad de la afección (actividad baja, moderada y alta). Las Tablas 19 y 20 describen las distintas afecciones del sistema nervioso periférico y del sistema nervioso central, respectivamente, en el índice ESSDAI y su graduación.

Tabla 18. Dominios del índice ESSDAI

Dominios	Pesos	No actividad 0	Actividad baja 1	Actividad moderada 2	Actividad alta 3
Síntomas constitucionales	3	☐	☐	☐	☐
Linfadenopatías	4	☐	☐	☐	☐
Parotidomegalia	2	☐	☐	☐	☐
Articular	2	☐	☐	☐	☐
Cutáneo	3	☐	☐	☐	☐
Pulmonar	5	☐	☐	☐	☐
Renal	5	☐	☐	☐	☐
Muscular	6	☐	☐	☐	☐
Sistema nervioso periférico	5	☐	☐	☐	☐
Sistema nervioso central	5	☐	☐	☐	☐
Hematológico	2	☐	☐	☐	☐
Biológico	1	☐	☐	☐	☐

Tabla 19. Afecciones del sistema nervioso periférico en el índice ESSDAI y su graduación

Dominio del sistema nervioso periférico		
Por favor, cuidado en señalar como “no actividad” afecciones estables de larga evolución relacionadas con daño previo más que con actividad, o polineuropatías no relacionadas con la enfermedad.		
No actividad	Ausencia de afección del SNP en la actualidad	☐
Actividad baja	Evidencia de afectación del sistema nervioso periférico ACTIVA, tal como: - Polineuropatía sensitiva axonal pura comprobada por EMG - Neuralgia del trigémino (V)	☐
Actividad moderada	Evidencia de afectación moderada ACTIVA del sistema nervioso periférico comprobada por EMG, tal como: - Polineuropatía axonal sensitivomotora con un déficit motor máximo de 4/5 - Neuropatía sensitiva pura con presencia de vasculitis crioglobulinémica - Ganglioneuropatía con síntomas restringidos a ataxia leve/moderada - Polineuropatía desmielinizante inflamatoria con afectación moderada (máximo déficit motor 4/5 o ataxia moderada)	☐
Actividad alta	Evidencia de afectación alta ACTIVA del sistema nervioso periférico comprobada por EMG, tal como: - Polineuropatía axonal sensitivomotora con un déficit motor $\leq 3/5$ - Afectación de nervios periféricos secundaria a vasculitis (mononeuritis múltiple...) - Ataxia severa secundaria a ganglioneuropatía - Polineuropatía desmielinizante inflamatoria con afectación funcional severa (déficit motor $\leq 3/5$ o ataxia severa)	☐

EMG: Electromiograma

Tabla 20. Afecciones del sistema nervioso central en el índice ESSDAI y su graduación

Dominio del sistema nervioso central Por favor, cuidado en señalar como “no actividad” afecciones estables de larga evolución relacionadas con daño previo más que con actividad, o afecciones del SNC no relacionadas con la enfermedad.		
No actividad	Ausencia de afección del SNC en la actualidad	☐
Actividad moderada	Evidencia de afectación moderada activa del sistema nervioso central, tal como: - Afectación de pares craneales de origen central - Neuritis óptica - Síndrome esclerosis múltiple – like con síntomas limitados a alteraciones sensitivas puras o alteraciones cognitivas comprobada	☐
Actividad alta	Evidencia de afectación alta activa del sistema nervioso central alta, tal como: - Vasculitis cerebral con accidente cerebrovascular o accidente isquémico transitorio - Convulsiones - Mielitis transversa - Meningitis linfocitaria - Síndrome esclerosis múltiple – like con déficit motor	☐

3.2. Estratificación del riesgo de afección neurológica

Puede resultar de gran interés clínico el poder identificar qué subgrupos de pacientes con SS primario tendrían un mayor riesgo de desarrollar daño neurológico durante la evolución de la enfermedad. Aunque los estudios realizados hasta la fecha no han llegado a ser concluyentes, los resultados de la presente Tesis Doctoral junto a otros trabajos recientes, plantean la evaluación de tres posibles factores pronóstico:

a) Afección extraglandular concomitante. Los principales trabajos han destacado una asociación entre la afección neurológica y la presencia concomitante de otras manifestaciones extraglandulares, como afección cutánea, articular, pulmonar y hematológica (156, 180, 190). En el estudio descriptivo de Delalande et al (190) en 82 pacientes con SS y afección neurológica, el 63% presentaba al menos una manifestación sistémica, siendo la más frecuente la afección cutánea-articular. Respecto a la afección del SNC, existe una estrecha relación con la presencia concomitante de afección neurológica periférica, evidenciada ya por los primeros estudios del grupo de Alexander, con

porcentajes que en algún estudio llegaron a ser del 100%. En el estudio más reciente de Delalande et al (190), sólo el 30% de los 82 pacientes con afección neurológica presentaban alteración concomitante del SNC y SNP.

b) Factores de riesgo cardiovascular. Ningún estudio hasta la fecha ha incluido en el estudio de la afección del SNC en el SS primario una evaluación detallada de la posible influencia de los factores de riesgo cardiovascular. Estudios recientes sugieren una mayor frecuencia en el paciente con SS primario tanto de ateromatosis carotídea subclínica (192) como de alteraciones metabólicas (302). Los resultados de la presente Tesis Doctoral apoyan el hecho de que en todo paciente con SS primario y manifestaciones de SNC deba evaluarse con detalle la coexistencia de enfermedad cardiovascular, analizar la presencia de factores de riesgo cardiovascular como diabetes mellitus, hipertensión arterial y dislipemias y estudiar la presencia de ateromatosis subclínica con la realización de una ecografía de arterias carótidas.

c) Perfil inmunológico. Tal como se comentó en el apartado de etiopatogenia, algunos estudios han sugerido que los pacientes con anticuerpos anti-Ro/SS-A podrían presentar tanto una mayor frecuencia como gravedad de afección neurológica (170, 188). Alexander encontró positividad de anticuerpos anti-Ro/SSA en el 54% de pacientes con manifestaciones en SNC frente al 24% de los pacientes sin afección neurológica (183, 189). En cambio, Escudero et al (163) no observó mayor frecuencia ni gravedad de afección del SNC en pacientes con positividad de estos anticuerpos y Delalande et al (190) no hallaron diferencias significativas en la prevalencia de estos anticuerpos. El posible papel de los anticuerpos antifosfolipídicos, cuyo porcentaje puede llegar al 20% de los pacientes con SS primario (228), no ha sido investigado. Ante

estos resultados discordantes, los resultados de la presente Tesis Doctoral han permitido profundizar en la relación entre expresión inmunológica y afección neurológica, existiendo una relación distinta según el tipo de afección neurológica analizada.

c.1). Lesiones desmielinizantes del SNC. Nuestros resultados muestran que las LSB están asociadas con un patrón inmunológico menos pronunciado (frecuencia más baja de autoanticuerpos, especialmente anti-La/SS-B), similar a los resultados encontrados por Delalande et al (5). Debido a que el cumplimiento de los criterios de SS requiere anti-Ro/La positivo o biopsia salivar, dicha biopsia puede ser necesaria para confirmar un SS en los pacientes con LSB y resultados inmunológicos negativos; en el estudio de Delalande, el 95% de los pacientes tenían una biopsia positiva en comparación con sólo el 43% de los que presentaban anticuerpos anti Ro / La positivos. Sin embargo, no encontramos asociación entre las LSB y otros marcadores inmunológicos como los anticuerpos antifosfolípido (AAF) o las crioglobulinas. De hecho, la frecuencia de estos marcadores inmunológicos fue menor aunque no significativamente en pacientes con LSB, así como también había descrito Delalande et al (190). Esto sugiere que la probabilidad de que un paciente con SS presente afección del SNC debido a superposición de síndrome antifosfolípido o crioglobulinemia vasculítica es baja.

c.2). Polineuropatía axonal. En esta Tesis Doctoral hemos descrito que la polineuropatía axonal fue el tipo de neuropatía con una menor frecuencia de marcadores inmunológicos relacionados con SS (Ro / La, FR), según lo descrito en estudios previos (190, 258, 267, 268). Esto puede influir en el

enfoque diagnóstico, sobre todo porque la neuropatía fue diagnosticada antes o simultáneamente al diagnóstico del SS en casi la mitad de estos pacientes. Debido a que el cumplimiento de los criterios de SS requiere anti-Ro/La positivos o una biopsia salivar, la biopsia sería por lo tanto, obligatoria para confirmar el SS en pacientes con polineuropatía axonal, síntomas secos y anticuerpos Ro / La negativos.

c.3). *Neuronopatía sensitiva*. Se ha descrito previamente una baja prevalencia de ANA y anticuerpos anti-SSA (Ro) en pacientes con SS asociado a neuropatía sensorial. Grant et al (267) encontraron anticuerpos antinucleares en el 10% de los pacientes con SS primario asociado a PN, lo que lleva a los autores a la hipótesis de que la asociación entre el síndrome seco aislado y la PN podría corresponder a un síndrome específico, distinto del síndrome de Sjögren. En una serie de pacientes con SS asociado a PN, Mori et al (268) describieron que sólo el 39% de los casos de neuropatía sensorial dolorosa presentaban anticuerpos anti-SSA (Ro) positivos, frente al 53% de los casos de neuropatía sensitiva atáxica, y el 64% de los casos de mononeuropatía múltiple. Similar al estudio realizado por Chai et al (269), 46% de los pacientes con sospecha de neuropatía de fibra pequeña asociada al SS primario presentaron anticuerpos anti-SSA (Ro) positivos frente al 55% de otras formas de neuropatía periférica asociada al SS primario. En conjunto, estos resultados sugieren que los pacientes con neuronopatía sensitiva no atáxica asociada al SS primario pueden pertenecer a un subgrupo distintivo de pacientes con SS primario, que se caracteriza por la ausencia o la baja prevalencia de marcadores inmunológicos de la activación crónica de las células B. Los criterios de Consenso Americano-Europeos del

Grupo de SS primario permiten la inclusión de un subconjunto de pacientes seronegativos (anti-Ro/SSA-negativos) con un SS primario definido por síndrome seco y una sialoadenitis focal linfocítica (271). En 2008, Ramos-Casals et al (2) demostraron que el subgrupo de paciente anti-Ro (SSA) negativos, presenta con menos frecuencia marcadores serológicos de activación crónica de células B y de complicaciones sistémicas, incluyendo PN, lo que confirma anteriores estudios (112, 270) Queda por determinar si este subgrupo de pacientes con SS primario anti-Ro (SSA) negativo tiene un peculiar neurotropismo (258).

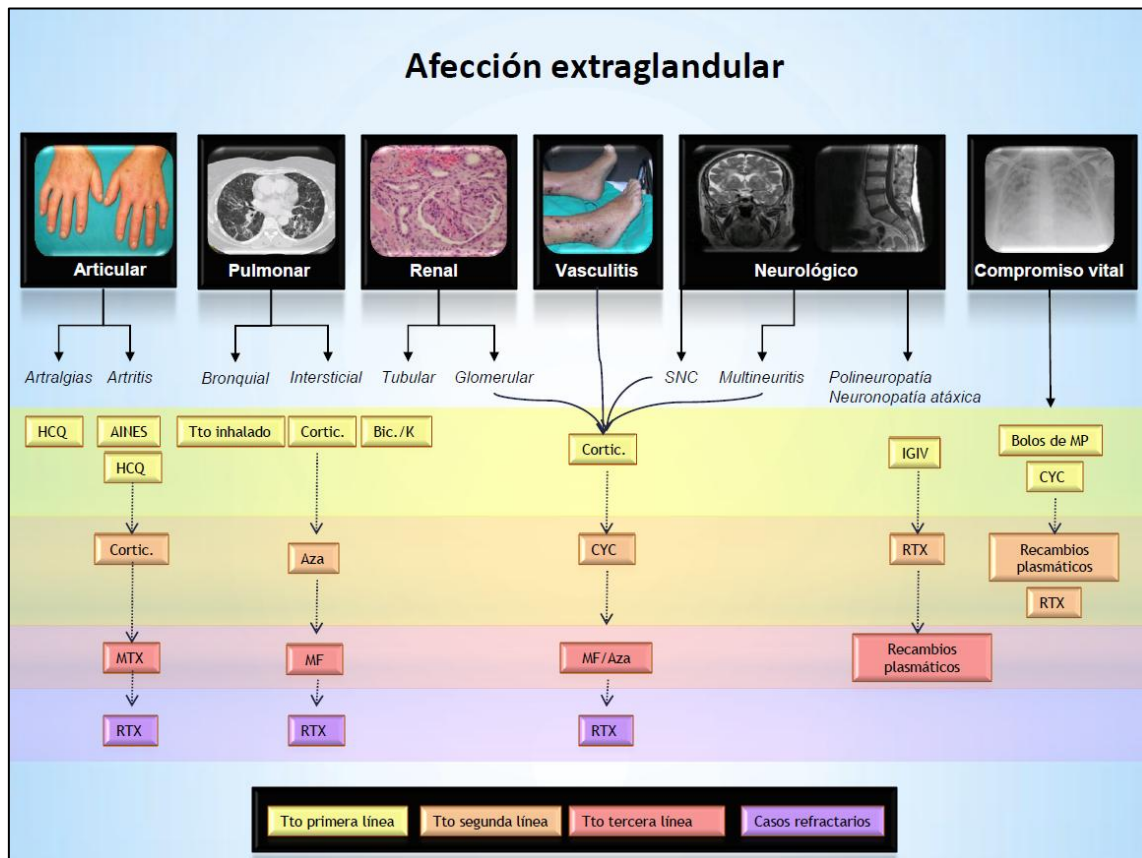
c.4). Multineuritis. A diferencia de lo observado en las otras afecciones neurológicas, el paciente con SS primario que presenta una mononeuritis múltiple se caracteriza por la existencia de un perfil inmunológico muy positivo, dominado por la presencia de autoanticuerpos (ANA, Ro/La) y de aquellos marcadores relacionados con la crioglobulinemia (FR, banda monoclonal, hipocomplementemia). Su estrecha relación con una vasculitis asociada junto a una menor supervivencia otorgan a la mononeuritis múltiple un importante papel pronóstico en la evolución del paciente con SS primario.

3.3. Novedades terapéuticas

3.3.1. Manejo de las manifestaciones extraglandulares: nuevos conceptos

Como regla general, el manejo de las manifestaciones extraglandulares en SS primario debe ser órgano-específico, principalmente basado en la administración de corticoides y agentes inmunosupresores (273-275) (Figura 7).

Figura 7. Manejo de la afección extraglandular en el SS primario



AINES: antiinflamatorios no esteroideos; Aza: azatioprina; Bic.: bicarbonato; Cortic.: corticoides; CYC: ciclofosfamida; HCQ: hidroxiquina; IGIV: inmunoglobulinas intravenosas; K: potasio; MP: metilprednisolona; MTX: metotrexate; RTX: rituximab.

Desafortunadamente, los estudios que analizan los efectos de los agentes inmunosupresores en el SS primario (la gran mayoría no controlados) están diseñados para evaluar sus efectos sobre el síndrome seco en lugar de sobre las manifestaciones sistémicas, por lo que han mostrado escasos resultados con un exceso de eventos adversos. Del mismo modo, los estudios de evaluación de las terapias biológicas también se han centrado principalmente en la evaluación de sus efectos sobre el síndrome seco. Sin embargo, varios estudios han sugerido resultados prometedores del rituximab para la afección extraglandular, incluyendo un reciente y pequeño ensayo clínico (149) y estudios no controlados que encuentran una respuesta clínica en más del

80% de los pacientes con compromiso sistémico, una mejora significativa en varios parámetros inmunológicos y una reducción en la dosis media diaria de corticoides (150-152, 280). Por lo tanto, la evidencia científica actual sugiere que rituximab puede ser considerado en pacientes con complicaciones refractarias al tratamiento estándar (falta de respuesta o intolerancia a los corticoides y agentes inmunosupresores) (284). La cantidad y la calidad de la evidencia sobre el uso fuera de indicación de rituximab en la afección extraglandular del SS es mayor que la descrita para el uso de las opciones estándar (corticoides y fármacos inmunosupresores); a pesar de ello debemos siempre realizar una evaluación individualizada y razonable del riesgo de eventos adversos graves frente a los beneficios del tratamiento.

Algunos estudios retrospectivos han analizado específicamente el uso de corticoides y fármacos inmunosupresores en la afección órgano-específica. Estos estudios apoyan el uso de corticoides y ciclofosfamida en la mielitis, la azatioprina en la enfermedad pulmonar intersticial y el metotrexato en la afección articular (285) (Figura 7). La evidencia en el manejo terapéutico de otras afecciones extraglandulares del SS se basa en publicaciones de casos aislados o pequeñas series de casos (273-275). Los agentes inmunosupresores más frecuentemente utilizados son la ciclofosfamida para la glomerulonefritis, vasculitis, multineuritis y afección del SNC, y las inmunoglobulinas intravenosas para la polineuropatía axonal y la neuropatía atáxica (273-275). En contraste, algunas de las afecciones extraglandulares, como la nefritis intersticial o la neuropatía atáxica, parecen tener una mala o nula respuesta a los corticoides y a los agentes inmunosupresores (285). Por lo tanto, dado el bajo nivel de evidencia, la elección de los medicamentos para el manejo de la afección sistémica del SS primario suele estar fuertemente influenciada por estrategias terapéuticas utilizadas en

enfermedades clínicamente similares, pero diferentes etiopatogénicamente, como la vasculitis sistémica o el lupus eritematoso sistémico (272).

3.3.2. Tratamiento de la afección del SNC

No existe un tratamiento estandarizado en la afección del SNC en el SS. Va a depender fundamentalmente del tipo de afección neurológica que presente el paciente, de los síntomas y de la posible coexistencia de otros procesos asociados (SAF, enfermedad cardiovascular, EM) (Tabla 21).

En el caso del paciente asintomático con lesiones en la RM, lo más oportuno posiblemente sea la abstención terapéutica y realizar un seguimiento específicamente centrado en la detección temprana de manifestaciones clínicas neurológicas. Debido a la elevada frecuencia en el paciente con SS primario de manifestaciones inespecíficas como migraña o síntomas psiquiátricos como depresión o ansiedad, su tratamiento puede contribuir a una evaluación más nítida de la afección neurológica. La importancia de un control estricto de los factores de riesgo cardiovascular (especialmente de la HTA) debe ser crucial en el paciente con SS y afección del SNC. La atención social o psicológica podría ser de utilidad en pacientes con disfunción cognitiva o alteración del estado anímico.

En los escasos pacientes que presentan síntomas de actividad o progresión, como déficit neurológico focal, encefalopatía, afección meníngea o mielopatía atribuibles al SS primario, resulta necesario emplear un tratamiento más agresivo con corticoesteroides e inmunosupresores. Las dosis moderadas o altas de corticoides orales o intravenosos son la base para el manejo inicial de estos pacientes. Así, en el caso de la meningitis aséptica, la administración de corticoides puede mejorar el curso clínico. Pero si se observan signos de progresión o afección grave del SNC, como neuropatía

óptica, mielitis transversa o vasculitis cerebral, se recomienda el uso de corticoides a altas dosis administrados en bolus junto con terapia inmunosupresora. El fármaco con el que se tiene mayor experiencia es la ciclofosfamida intravenosa en pulsos mensuales, con una duración variable (de seis a doce meses) según la evolución (170, 216). En la afección en la que existe más experiencia es en la mielitis, especialmente en su forma aguda, con unos resultados excelentes. Como tratamiento de mantenimiento se han utilizado otros fármacos como azatioprina, metotrexato y ciclosporina (180, 183, 187), pero no existen estudios comparativos que avalen un tratamiento u otro. En cuanto al tratamiento con ciclosporina, se ha documentado un caso de una paciente con neuritis óptica tratada de forma exitosa. También se ha sido descrito una paciente con una mielitis transversa tratado con clorambucil y corticoides con buena evolución (212).

En los casos refractarios se puede plantear el uso de inmunoglobulinas intravenosas (IgIV) en pulsos de 400mg/kg/día durante 5 días (239) o el rituximab (240). En relación al empleo de rituximab en pacientes con afección del SNC, Mekinian et al (310) describen una serie muy reciente de 11 pacientes tratados que presentaban manifestaciones similares a la esclerosis múltiple (n=6), mielitis transversa (n=1), trastornos de depresión y ansiedad (n=1) y trastornos cognitivos (n=3). Tras un seguimiento de 13 meses, solo se obtuvo mejoría en un paciente con depresión y disfunción cognitiva y en el paciente con mielitis transversa, si bien los resultados en ambos casos fueron modestos. El recambio plasmático puede ser beneficioso en algunos pacientes con afección grave que no responden a otros tratamientos (205), especialmente en los pacientes con vasculitis crioglobulinémica sistémica.

Posiblemente el estricto control de los factores de riesgo cardiovascular sea una de las opciones terapéuticas más olvidadas en el paciente con SS primario y afección del SNC. En estos pacientes resulta de vital importancia ajustar al máximo el control

estricto de los factores de riesgo cardiovascular, y debe valorarse el riesgo/beneficio de utilizar fármacos con propiedades inmunomoduladoras que van más allá de la protección cardiovascular, como son los antiagregantes, las estatinas y la hidroxicloroquina.

Tabla 21. Manejo terapéutico de las principales manifestaciones neurológicas en el paciente con SS primario

Manifestaciones del SNC	Tratamiento
Enfermedad cerebrovascular	Control estricto de los FRCV
	Antiagregación
	Estatinas
	Hidroxicloroquina?
Afección del SNC en el contexto de vasculitis/afección sistémica	Bolus de metilprednisolona + CFM
	Azatioprina
	Recambio plasmático
	Rituximab
Mielitis	Bolus de metilprednisolona + CFM
Meningitis aséptica	Corticoides
EM/EM-like	Corticoides + azatioprina
	Rituximab

CFM: ciclofosfamida; EM: esclerosis múltiple; FRCV: factores de riesgo cardiovascular.

Finalmente, la adecuada diferenciación entre SS y EM tiene una gran importancia de cara a definir la estrategia terapéutica a seguir y evitar tratamientos poco útiles o ineficaces pero que pueden asociarse a importantes efectos adversos. Por un lado, el tratamiento con interferón beta utilizado en la EM puede inducir la aparición de manifestaciones autoinmunes o la exacerbación de síntomas de LES (241), pero se desconoce sus efectos en pacientes con SS. Por otro lado, el tratamiento de la afección grave del SNC en pacientes con SS implica el uso de inmunodepresores como la ciclofosfamida, por lo que es de gran importancia esclarecer que pacientes podrían beneficiarse más de uno u otro tratamiento. En aquellos casos en los que no se pueda

emitir un diagnóstico y a la espera de la evolución, existen estrategias terapéuticas que podrían cubrir ambas posibilidades, como son los corticoides asociados a azatioprina o la utilización de rituximab (242) que recientemente se ha mostrado como una posible opción terapéutica en el paciente con EM.

3.3.3. Tratamiento de la neuropatía periférica

Las inmunoglobulinas intravenosas (IgIV) son preparaciones terapéuticas de las inmunoglobulinas humanas policlonales, obtenidas a partir de un *pool* de plasma de más de 1.000 donantes sanos. El uso de inmunoglobulinas intravenosas es un tratamiento establecido para los pacientes con polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica, neuropatía multifocal motora o el síndrome de Guillain-Barré (286-287). Los eventos adversos más comunes de las inmunoglobulinas intravenosas son la insuficiencia renal, insuficiencia cardíaca congestiva, y en ocasiones reacciones alérgicas. Diez casos publicados han demostrado que las inmunoglobulinas intravenosas pueden ser una buena opción en el tratamiento de la neuropatía periférica relacionada con el SS, pero la literatura aporta poca evidencia para justificar claramente el uso de esta terapia costosa para esta afección (262, 288, 289). Para investigar más el papel de las inmunoglobulinas intravenosas en la neuropatía periférica relacionada con el SS, se evaluó el efecto y la tolerancia de este tratamiento en pacientes con neuropatía asociada al SS en un estudio multicéntrico retrospectivo francés realizado por Rist et al (263), llegando a la conclusión de que el tratamiento con IgIV fue útil en las neuropatías sensitivomotoras y en las neuropatías sensitivas no atáxicas asociadas al SS.

En este estudio retrospectivo abierto (263), se planteó que las IgIV pueden ser un interesante tratamiento para las formas crónicas y discapacitantes de la neuropatía periférica relacionada con el SS primario sin vasculitis necrotizante asociada. El estudio

fue de larga duración y por tanto útil para estimar con precisión el beneficio a largo plazo de las inmunoglobulinas intravenosas. Debido a la gravedad de la neuropatía periférica y a la ausencia de un tratamiento eficaz, solamente la estabilización de los síntomas clínicos podría ser considerado el objetivo a alcanzar, ya que el curso natural de esta enfermedad lleva a un empeoramiento progresivo y continuo. Los resultados de acuerdo a la evaluación por el médico fueron que 9 pacientes (47%) mejoraron, 6 pacientes (31,5%) se estabilizaron y 4 pacientes (21%) tenían un empeoramiento clínico. La evaluación mediante la puntuación MRS (Modified Rankin Scale) (268) dio resultados similares: 8 pacientes (42%) mostraron una disminución en la puntuación de MRS, 10 pacientes (52%) no mostraron cambios, y la puntuación MRS aumentó en 1 solo caso (6%). El beneficio de las IgIV pareció depender del tipo de neuropatía: todos los pacientes con neuropatía sensitivo motora ($n = 5$) o con neuropatía sensitiva no atáxica ($n = 4$) mejoraron o se estabilizaron de acuerdo con la evaluación clínica. Sin embargo, de los 9 pacientes con neuropatía atáxica solo 2 mejoraron; 4 fueron considerados no respondedores, por lo que la terapia con inmunoglobulinas intravenosas fue suspendida rápidamente (generalmente después de dos infusiones); 1 paciente mejoró durante el primer año pero, posteriormente, mostró un agravamiento que llevó a la interrupción de las inmunoglobulinas después de la duodécima dosis. Por el contrario, en los pacientes respondedores, el beneficio clínico se objetivó al cabo de 2 dosis de IgIV. Por lo tanto, estos resultados sugieren que deben administrarse al menos dos dosis de inmunoglobulinas intravenosas antes de realizar conclusiones sobre el efecto beneficioso de la terapia con IgIV en la neuropatía periférica relacionada con el SS. Algunos autores han sugerido que el beneficio clínico de la terapia con IgIV puede aparecer rápidamente después de la primera o segunda infusión en la neuropatía atáxica sensorial (262, 290). En consecuencia, son necesarios más estudios para investigar el

número óptimo de dosis de IgIV necesario para establecer definitivamente la eficacia o el fracaso del tratamiento, así como saber cuánto tiempo debe continuarse dicho tratamiento. Estos estudios deberían centrarse en un tipo concreto de neuropatía, más probablemente en la sensitivomotora o en la polineuropatía sensitiva no atáxica. A pesar de haberse sugerido la eficacia de la terapia con IgIV en la neuropatía atáxica, esta neuropatía parece responder menos eficazmente que las otras al tratamiento con IgIV. Por otra parte, la duración del tratamiento sigue siendo desconocida. Finalmente, y en consonancia con los resultados presentados en esta Tesis Doctoral, Rist et al (263) describen que la positividad de los anticuerpos anti-SSA y anti-SSB se encontró con menos frecuencia de lo esperado en una población de casos de SS, con aproximadamente la mitad de los pacientes que cumplían criterios diagnósticos de SS, por un focus score de 1. Estos resultados sugieren que la neuropatía asociada al SS puede ocurrir preferentemente en un subtipo particular de pacientes, posiblemente con nueva especificidad de autoanticuerpos, lo que deberá ser estudiado en el futuro.

La aparición de las terapias biológicas ha aumentado el arsenal terapéutico disponible para el tratamiento del SS, pero su uso está limitado por la falta de licencia. Diecisiete estudios (145-153, 264, 276-283) han analizado el uso de cinco agentes biológicos en el SS primario (Tabla 22): el interferón alfa, dos agentes anti-TNF (infliximab - un anticuerpo monoclonal contra el TNF - y etanercept - un receptor recombinante soluble del TNF), y dos terapias dirigidas contra células B (rituximab - un anticuerpo monoclonal contra CD20 - y epratuzumab - un anticuerpo monoclonal contra el CD22).

Tabla 22. Resumen de las principales características de los estudios de terapias biológicas en el SS primario

Tratamiento (referencias)	Pacientes (mujeres)	Diseño del estudio	Fármacos	Duración (rango)	Enfermedad (número de estudios)
Interferon alfa (276-279)	589 (540)	2 ECA 2 caso-control	IFN α 150 IU (vía oral) IFN2 α 3x10 ⁶ U/3s	24s a 11m	SSp (3) SSp + SSa (1)
Infliximab (145-146)	119 (ne)	1 ECA 1 prospectivo	3-5 mg/kg/d	14-22s	SSp
Etanercept (147-148)	43 (40)	1 ECA 1 prospectivo	25 mg dos veces x semana	12-24s	SSp
Rituximab (149-152, 264, 280-283)	125 (110/117)	2 ECA 2 prospectivo 5 retrospectivo	Rituximab 375 mg x4 Rituximab 1g x2	3m a 23m	SSp
Epratuzumab (153)	16 (14)	1 prospectivo	360 mg (0,2,4,6 s)	18s	SSp

ECA: ensayos clínicos aleatorizados; IFN: interferon; m: meses; s: semanas; SSa: SS asociado; SSp: SS primario.

La Tabla 23 resume los principales resultados observados en 125 pacientes con SS tratados con rituximab (149-152, 264, 280-283). Dos ensayos clínicos aleatorizados (ECA) que incluyeron 47 pacientes encontraron una mejoría significativa en los síntomas de sequedad, las pruebas de flujo salival y ocular, astenia y algunas puntuaciones de calidad de vida después de la administración de rituximab, en comparación con placebo (149, 150). Con respecto a la afección sistémica, un ECA encontró una reducción significativa en las afecciones extraglandulares con respecto al placebo (149). También se han encontrado resultados similares en estudios no controlados, especialmente para la afección articular, vasculítica, pulmonar y neurológica. Seror et al (280) también describieron una reducción significativa en la dosis diaria de corticosteroides. Todos los estudios menos uno describieron una reducción significativa en los parámetros analíticos como los niveles de VSG / PCR, los títulos de FR y la negativización de las crioglobulinas. Se encontraron anticuerpos

antiquiméricos en 5 (22%) pacientes, 4 con SS precoz. Un análisis global de los acontecimientos adversos relacionados con rituximab en pacientes con SS ha encontrado reacción relacionada con la perfusión temprana y tardía en el 18% de los pacientes (especialmente aquellos con SS precoz) e infecciones en el 13% (272).

Tabla 23. Principales características de 125 pacientes con SS primario tratados con rituximab incluidos en ensayos controlados y estudios observacionales

	Pacientes (N = 125)
Mujeres (%)	110/117 (94%)
Media de seguimiento	15.89 meses
Indicación de tratamiento	
- Afección extraglandular	72 (58%)*
- Linfoma de células B	28 (22%)*
- Ensayos controlados	28 (22%)
Dosis	
- 375 mg/m ² (semanas 0,1,2,3)	62 (50%)
- 1 g (semanas 0,2)	40 (32%)
- Otras dosis	23 (18%)
Efectos secundarios	
- Total	56 (45%)
- Infusión temprana	18 (14%)
- Infección	16 (13%)**
- Infusión tardía/enfermedad del suero	6 (5%)
- Artritis reactiva	4 (3%)
- Neumonitis	1 (0.8%)
- Neutropenia severa	1 (0.8%)
- No especificado	1 (0.8%)
Tipo de infección	
- Viral	8/16
- Bacteriana	8/16
- Parasitaria	1/16
HACA positivo	5/23 (22%)
Respuesta clínica (referencias)	Astenia (150, 151, 281) Sequedad (149, 151) Dolor (149, 151) Articular (149, 152, 280, 281) Linfoma (152, 264, 280-282) Pulmonar (151, 152, 280) Vasculitis (149, 264, 280-282) Neurológica (149, 264, 280, 282, 283) Citopenia (264) Renal (264, 280)
Recidivas	13/48 (27%)
Eficacia del tratamiento	9/11 (82%)

HACA: Anticuerpos antiquméricos humanos. *Tres pacientes presentaron linfoma concomitante y afección extraglandular. **Un paciente presentó dos infecciones

Los resultados de Mekinian (283) confirman los hallazgos previos sobre la eficacia de RTX en 17 pacientes con PNP tratados con Rituximab, 10 de ellos con crioglobulinemia y/o vasculitis. Añadidos a los 19 descritos en estudios previos, resultan un total de 36 pacientes publicados con polineuropatías relacionadas con el SS primario tratados con rituximab. (Tabla 24) (265, 280, 292, 294, 295). En este estudio, 8/9 pacientes con neuropatía relacionada con crioglobulinas experimentaron una buena respuesta a RTX. Esta respuesta al tratamiento se correlacionó con la desaparición de la crioglobulinemia, y el único paciente con crioglobulinemia persistente no respondió a RTX. De acuerdo con la mejor eficacia de los agentes inmunosupresores en las neuropatías asociadas a vasculitis, la presencia de crioglobulinemia o vasculitis fue un factor predictivo de respuesta a RTX (291). Mientras que los pacientes con vasculitis tenían una enfermedad más activa, la respuesta a RTX se observó en el 90% de estos pacientes a los 3 meses, en correlación con una mejor escala de Rankin y la desaparición de la crioglobulinemia. En cuanto a la neuropatía no vasculítica relacionada con el SS primario, el uso de fármacos inmunosupresores es decepcionante. En cambio, se han descrito 3 casos con resultados favorables con RTX (265, 292, 295). En el estudio de Mekinian, la respuesta neurológica se observó en 2/7 pacientes (27%) del grupo 2 (sin crioglobulinas o vasculitis). Los 2 pacientes que mejoraron, tenían una polineuropatía sensitivomotora sin ningún tipo de biopsia, y se ha demostrado que esta alteración neurológica está frecuentemente asociada a vasculitis. Confirmando de nuevo datos presentados en esta Tesis Doctoral, en los pacientes del grupo 2, sólo el 27% tenía el anticuerpo anti Ro-SSA y el 43% eran hombres. Incluso si todos estos pacientes cumplieran los criterios de Consenso Americano-Europeos del Grupo de SS primario, estos pacientes podían tener una forma peculiar de SS primario, y esta neuropatía periférica no vasculítica podía estar menos relacionada con las células B (258).

Tabla 24. Afección del SNP relacionados con el SS primario tratada con RTX: revisión de la literatura

Autor/año	N	Características del SSp	Características neurológicas	Respuesta neurológica a RTX
Gottenberg et al 2005 (281)	6	Linfoma de MALT (n=2) Vasculitis crioglobulinémica (n=2)	Neuropatía crioglobulinémica (n=2)	Mejoría (n=2)
Voulgarelis et al 2006 (293)	6	Linfoma (n=6)	Neuropatía crioglobulinémica (n=2)	Mejoría (n=2)
Seror et al 2007 (280)	16	Linfoma (n=5) Afección pulmonar (n=2) Crioglobulinemia sintomática (n=6)	Neuropatía crioglobulinémica (n=5) Mononeuritis múltiple crioglobulinémica (n=1)	Mejoría (n=2) Estabilización (n=3) Empeoramiento (n=1)
Gorson et al 2007 (295)	1	-	Polineuropatía (n=1)	Mejoría (n=1)
Botez and Herrman 2010 (292)	1	Linfoma	Neuropatía sensitivomotora (n=1)	Mejoría (n=1)
Meijer et al 2010 (292)	30	-	Polineuropatía (n=1)	Mejoría (n=1)
Terrier et al 2010 (294)	6	-	Neuropatía crioglobulinémica (n=6)	Mejoría (n=6)
Mekinian et al 2012 (283)	82	Piel (n=7) Afección pulmonar (n=1) Renal (n=3) Articular (n=3)	Neuropatía crioglobulinémica y/o vasculitis (n=10) Neuropatía sensitivomotona sin vasculitis (n=4) Neuropatía sensitiva sin vasculitis (n=3)	Mejoría (n=9) Mejoría (n=2)

MALT: Tejido linfoide asociado a mucosas; RTX: Rituximab; SNP: sistema nervioso periférico; SSp: Síndrome de Sjögren primario.

Aunque son necesarios más estudios en este subgrupo de pacientes, a día de hoy, no puede recomendarse el tratamiento con RTX. Hasta un 65% de los pacientes respondedores recayeron precisando retratamiento con RTX. No disponemos de datos sobre el tratamiento de mantenimiento con RTX, pero algunos estudios en pacientes con linfoma no-Hodgkin y vasculitis asociada a ANCA confirman la necesidad de tratamiento de mantenimiento con RTX (296, 297).

CONCLUSIONES

-
1. Las lesiones de sustancia blanca en pacientes con SS primario fueron identificadas como cambios vasculares patológicos en un 80% de los pacientes. La presencia de dichas lesiones se asoció mayoritariamente a factores de riesgo vascular, presentes en más del 90% de los pacientes, y a edad avanzada.
 2. La prevalencia de neuropatía periférica en los pacientes con SS primario fue del 18%; la neuropatía axonal sensitivomotora fue la más frecuente, la neuronopatía sensitiva pura la más discapacitante a largo plazo y la mononeuropatía múltiple la de menor supervivencia.
 3. A pesar del tratamiento, (principalmente corticoides e inmunoglobulinas intravenosas) se observó progresión clínica en el 12% de los pacientes con polineuropatía axonal, el 13% de los pacientes con mononeuropatía múltiple y el 47% de los pacientes con neuronopatía.
 4. Los criterios clasificatorios influyen en la prevalencia de la afección neurológica en el SS primario: los pacientes que cumplían los criterios de 2002 presentaron mayor frecuencia de neuropatía periférica y afección de pares craneales que los pacientes que solamente cumplieron los criterios de 1993.
 5. La afección neurológica del SS primario se asocia a una menor frecuencia de anticuerpos contra el antígeno Ro52, con unos niveles en suero cuatro veces inferiores a los pacientes sin afección neurológica.
 6. Cuanto mayor es el número de factores de riesgo vascular presente, mayor es el porcentaje de afección neurológica en los pacientes con SS primario.

BIBLIOGRAFÍA

-
- 1.- Sjögren H. Zur Kenntnis der Keratoconjunctivitis sicca (Keratitis Filiformis bei Hypofunktion der Tränendrüsen). *Acta Ophthalmol (Copen)*. 1933;11 (suppl 2):1-151.
 - 2.- Ramos-Casals M, Solans R, Rosas J, et al. GEMESS study Group. Primary Sjögren syndrome in Spain: clinical and immunologic expresión in 1010 patients. *Medicine (Baltimore)* 2008; 87(4):210-9.
 - 3.- Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, Sisó-Almirall A, Bosch X. Primary Sjögren Syndrome. *BMJ* 2012 (PMID: 22700787).
 - 4.- Uhlig T, Kvien TK, Jensen JL, Axell T. Sicca symptoms, saliva and tear production, and disease variables in 636 patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 1999;58:415-22.
 - 5.- Andonopoulos AP, Drosos AA, Skopouli FN, Moutsopoulos HM. Sjogren's syndrome in rheumatoid arthritis and progressive systemic sclerosis. A comparative study. *Clin Exp Rheumatol*. 1989;7:203-5.
 - 6.- Coll J, Rives A, Griño MC, Setoain J, Vivancos J, Balcells A. Prevalence of Sjögren's syndrome in autoimmune diseases. *Ann Rheum Dis* 1987;46:286-9.
 - 7.- Gilboe IM, Kvien. TK, Uhlig T, Husby G. Sicca symptoms and secondary Sjogren's syndrome in systemic lupus erythematosus: comparison with rheumatoid arthritis and correlation with disease variables. *Ann Rheum Dis*. 2001;60:1103-9.
 - 8.- Setty YN, Pittman CB, Mahale AS, Greidinger EL, Hoffman RW. Sicca symptoms and anti-SSA/Ro antibodies are common in mixed connective tissue disease. *J Rheumatol*. 2002;29:487-9.
 - 9.- Coll J, Ferrando J, Vivancos J, Balcells A.[Incidence of Sjogren's syndrome in systemic scleroderma] *Rev Clin Esp*. 1985;177:438-42.

-
- 10.- de Seze J, Devos D, Castelnovo G, et al. The prevalence of Sjogren syndrome in patients with primary progressive multiple sclerosis. *Neurology*. 2001;57:1359-63.
 - 11.- Iltanen S, Collin P, Korpela M, Holm K, Partanen J, Polvi A, Maki M. Celiac disease and markers of celiac disease latency in patients with primary Sjogren's syndrome. *Am J Gastroenterol*. 1999;94:1042-6.
 - 12.- Thander E, Jacobsson LT, Relationship of Sjögren's syndrome to other connective tissue disorders. *Rheum Dis Clin North Am* 2008;34:935.
 - 13.- Azuma T, Takei M, Yoshikawa T, Nagasugi Y, Kato M, Otsuka M, et al. Identification of candidate genes for Sjogren's syndrome using MRL/lpr mouse model of Sjogren's syndrome and cDNA microarray analysis. *Immunol Lett*. 2002;81:171-6.
 - 14.- Hukkonen J, Pertovaara M, Anttonen J, Lahdenperja N, Pasternack A, Hurme M. Genetic association between interleukin-10 promoter region polymorphisms and primary Sjogren's syndrome. *Arthritis Rheum*. 2001;44:176-9.
 - 15.- Font J, Garcia-Carrasco M, Ramos-Casals M, Aldea AI, Cervera R, Ingelmo M, et al. The role of interleukin-10 promoter polymorphisms in the clinical expression of primary Sjogren's syndrome. *Rheumatology (Oxford)*. 2002;41:1025-30.
 - 16.- Anaya JM, Correa PA, Herrera M, Eskdale J, Gallagher G. Interleukin 10 (IL-10) influences autoimmune response in primary Sjogren's syndrome and is linked to IL-10 gene polymorphism. *J Rheumatol*. 2002;29:1874-6.
 - 17.- Tapinos NI, Polihronis M, Thyphronitis G, Moutsopoulos HM. Characterization of the cysteine-rich secretory protein 3 gene as an early-transcribed gene with a putative role in the pathophysiology of Sjogren's syndrome. *Arthritis Rheum*. 2002;46:215-22.

-
- 18.- Wang ZY, Morinobu A, Kanagawa S, Kumagai S. Polymorphisms of the mannose binding lectin gene in patients with Sjogren's syndrome. *Ann Rheum Dis*. 2001;60:483-6.
- 19.- Miceli-Richard C, Comets E, Loiseau P, et al. Association of an IRF5 gene functional polymorphism with Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheumatism* 2007; 56:3989
- 20.- Witte T, Matthias T, Arnett FC, Peter HH, Hartung K, Sachse C, et al. IgA and IgG autoantibodies against alpha-fodrin as markers for Sjogren's syndrome. *Systemic lupus erythematosus*. *J Rheumatol*. 2000;27:2617-20.
- 21.- Kobayashi I, Kawamura N, Okano M, Shikano T, Mizumoto M, Hayashi Y, Kobayashi K. Anti-alpha-fodrin autoantibody is an early diagnostic marker for childhood primary Sjogren's syndrome. *J Rheumatol*. 2001;28:363-5.
- 22.- Maeno N, Takei S, Imanaka H, Oda H, Yanagi K, Hayashi Y, Miyata K. Anti-alpha-fodrin antibodies in Sjogren's syndrome in children. *J Rheumatol*. 2001;28:860-4.
- 23.- Haneji N, Nakamura T, Takio K, et al. Identification of alpha-fodrin antibodies as a candidate autoantigen in primary Sjögren's syndrome. *Science* 1997; 276:604
- 24.- Raina S, Preston GM, Guggino WB, Agre P. Molecular cloning and characterization of an aquaporin cDNA from salivary, lacrimal, and respiratory tissues. *J Biol Chem* 1995;270:1908-12.
- 25.- Ma T, Song Y, Gillespie A, Carlson EJ, Epstein CJ, Verkman AS. Defective secretion of saliva in transgenic mice lacking aquaporin-5 water channels. *J Biol Chem* 1999;274:20071-4.
- 26.- Steinfeld S, Cogan E, King LS, Agre P, Kiss R, Delporte C. Abnormal distribution of aquaporin-5 water channel protein in salivary glands from Sjogren's syndrome patients. *Lab Invest* 2001;81:143-8.

-
- 27.- Tsubota K, Hirai S, King LS, Agre P, Ishida N. Defective cellular trafficking of lacrimal gland aquaporin-5 in Sjogren's syndrome. *Lancet* 2001;357:688-9.
- 28.- Soto-Rojas AE, Villa AR, Sifuentes-Osornio J, Alarcon-Segovia D, Kraus A. Oral candidiasis and Sjögren's syndrome. *J Rheumatol* 1998;25:911-15.
- 29.- Belafsky PC, Postma GN, The laryngeal and esophageal manifestations of Sjögren's syndrome. *Curr Rheumatol Rep* 2003;5:297
- 30.- 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;29:717-25
- 31.- Ramos-Casals M, Font J, Garcia-Carrasco M, et al. Primary Sjögren's syndrome: hematologic patterns of disease expresión. *Medicine (Baltimore)* 2002;81:281
- 32.- Trejo O, Ramos-Casals M, Campoy A, Herrero C. Afección cutánea. En "Síndrome de Sjögren", eds Ramos-Casals M, García-Carrasco M, Anaya JM, Coll J, Cervera R, Font J, Ingelmo M. Ed. Masson, Barcelona 2003, pp175-190.
- 33.- Garcia-Carrasco M, Siso A, Ramos-Casals M, Rosas J, de la Red G, Gil V, et al. Raynaud's phenomenon in primary Sjogren's syndrome. Prevalence and clinical characteristics in a series of 320 patients. *J Rheumatol*. 2002;29:726-30.
- 34.- Soto-Cardenas M J, Perez-De-Lis M, Bove A, et al. Bronchiectasis in primary Sjögren's syndrome: prevalence and clinical significance. *Clinical and Experimental Rheumatology* 2010; 28: 647-653
- 35.- Morales JE, Jimenez S, Barbera JA, Xaubet A. Afección pulmonar. En "Síndrome de Sjögren", eds Ramos-Casals M, García-Carrasco M, Anaya JM, Coll J, Cervera R, Font J, Ingelmo M. Ed. Masson, Barcelona 2003, pp203-212.

-
- 36.- Linstow M, Kriegbaun N, Backer V, Ulrik C, Oxholm P. Followup study of pulmonary function in patient with primary Sjögren syndrome. *Rheumatol Int* 1990;10:47-9.
- 37.- Davidson BKS, Kelly CA, Griffiths ID. Ten year follow up of pulmonary function in patients with primary Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis* 2000; 59: 709-12.
- 38.- Salaffi F, Manganelli P, Carotti M, Baldelli S, Blasetti P, Subiaco S, et al. A longitudinal study of pulmonary involvement in primary Sjögren's syndrome: relations between alveolitis and subsequent lung changes on high-resolution computed tomography. *Br J Rheumatol* 1998; 37: 263-9.
- 39.- Hatron PY, Wallaert B, Gosset D, Tonnel AB, Gosselin B, Voisin C, Devulder B. Subclinical lung inflammation in primary Sjögren's syndrome. Relationship between bronchoalveolar lavage cellular analysis finding and characteristics of the disease. *Arthritis Rheum* 1987; 30: 1226-31.
- 40.- Ogihara T, Nakatani A, Ito H, Irokawa M, Ban S, Takahashi A, et al. Sjögren's syndrome with pleural effusion. *Intern Med* 1995; 34: 811-14.
- 41.- Quismorio FP, Jr. Pulmonary involvement in primary Sjögren's syndrome. *Curr Opin Pulm Med* 1996; 2: 424-8.
- 42.- Lambert M, Hebbard M, Viget N, Hatron PY, Hachulla E, Devulder B. Bronchiolitis obliterans with organized pneumonia: a rare complication of primary Gougerot-Sjögren's syndrome. *Rev Med Interne* 2000; 21: 74-7.
- 43.- Wong BC, Wong KL, Ip MS, Wang EP, Chan KW, Cheng LC. Sjogren's syndrome with amyloid A presenting as multiple pulmonary nodules. *J Rheumatol*. 1994;21:165-7.
- 44.- Tavoni A, Vitali C, Cirigliano G, Frigelli S, Stampacchia G, Bombardieri S. Shrinking lung in primary Sjogren's syndrome. *Arthritis Rheum*. 1999;42:2249-2250.

-
- 45.- Gyongyosi M, Pokorny G, Jambrik Z, Kovacs L, Kovacs A, Makula E, Csanady M. Cardiac manifestations in primary Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis* 1996;55:450-4.
- 46.- Rantapää-Dahlqvist S, Backman C, Sandgren H, Ostberg Y. Echocardiographic findings in patients with primary Sjögren's syndrome. *Clin Rheumatol* 1993;12:214-8.
- 47.- Vassiliou VA, Moyssakis I, Boki KA, Moutsopoulos HM. Is the heart affected in primary Sjögren's syndrome? An echocardiographic study. *Clin Exp Rheumatol*. 2008 Jan-Feb;26(1):109-12
- 48.- Levin MD, Zoet-Nugteren SK, Markusse HM. Myocarditis and primary Sjögren's syndrome. *Lancet* 1999;354:128-9.
- 49.- Andonopoulos AP, Christodoulou J, Ballas C, Bounas A, Alexopoulos D. Autonomic cardiovascular neuropathy in Sjogren's syndrome. A controlled study. *J Rheumatol*. 1998;25:2385-8.
- 50.- Niemela RK, Pikkujamsa SM, Hakala M, Huikuri HV, Airaksinen KE. No signs of autonomic nervous system dysfunction in primary Sjorgen's syndrome evaluated by 24 hour heart rate variability. *J Rheumatol*. 2000;27:2605-10.
- 51.- Barendregt PJ, Tulen JH, van den Meiracker AH, Markusse HM. Spectral analysis of heart rate and blood pressure variability in primary Sjogren's syndrome. *Ann Rheum Dis*. 2002;61:232-6.
- 52.- Tsianos EB, Tzioufas AG, Kita MD, Tsolas O, Moutsopoulos HM. Oesophageal dysfunction in patients with primary Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis* 1985;44:610-3.

-
- 53.- Anselmino M, Zaninotto G, Costantini M, Ostuni P, Ianniello A, Boccu C, et al. Esophageal motor function in primary Sjögren's syndrome; correlation with dysphagia and xerostomia. *Digest Dis Sci* 1997;42:113-8.
- 54.- Hradský M, Hybásek I, Cernoch V. Oesophageal abnormalities in Sjögren's syndrome. *Scand J Gastroenterol* 1967;2:200-3.
- 55.- Maury CPJ, Törnroth T, Teppo AM. Atrophic gastritis in Sjögren syndrome. Morphologic, biochemical and immunologic findings. *Arthritis and Rheum* 1985;28:388-94.
- 56.- Collin P, Karnoven AL, Korpela M, Laippala P, Helin H. Gastritis classified in accordance with the Sydney system in patients with primary Sjögren's syndrome. *Scand J Gastroentero* 1997;32:108-111.
- 57.- Szodoray P, Barta Z, Lakos G et al. Coeliac disease in Sjögren's syndrome: a study of 111 hungarian patients. *Rheumatol. Int.* 2004;24:278
- 58.- Pal B, Griffiths ID, Junglee D, Dandova P. Salivary amylase and pancreatic enzymes in Sjögren's syndrome. *Clin Chem* 1987;33:305-7.
- 59.- Coll J, Navarro S, Tomas R, Elena M, Martinez E. Exocrine pancreatic function in Sjögren's syndrome. *Arch Intern Med.* 1989;149:848-52.
- 60.- Navarro S, Elena M, Coll J. More on enzymes in Sjögren's syndrome. *Clin Chem* 1988;34:2179.
- 61.- Constantopoulos SH, Tsianos EV, Moutsopoulos HM. Pulmonary and gastrointestinal manifestations of Sjögren's syndrome. *Rheum Dis Clin N Am* 1992;18:617-35.
- 62.- Tsianos EV, Moutsopoulos HM. Sjögren's syndrome and the gut. *Baillieres Clin Rheumatol* 1989;3:357-70.
- 63.- Fenster LF, Buchanan WW, Laster L. Studies of pancreatic function in Sjögren's syndrome. *Ann Intern Med* 1964;61:498-508.

-
- 64.- Alarcón-Segovia D, Diaz-Jovanen, Fishbein E. Features of Sjögren's syndrome in primary biliary cirrhosis. *Ann Intern Med* 1973;31:31.
- 65.- Tsianos EV, Hoofnagle JH, Fox PC. Sjögren's syndrome in patients with primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 1990;11:730.
- 66.- Coll J, Ramos-Casals. Síndrome de Sjögren. En "Tratado de Medicina Interna Farreras-Rozman", Decimoquinta edición, Editorial Elsevier España, Madrid 2004, páginas 1103-05.
- 67.- Lindgren S, Manthorpe R, Eriksson S. Autoimmune liver disease in patients with primary Sjögren's syndrome. *J Hepatol* 1994;20:354-8.
- 68.- Skopouli FN, Barbatis C, Moutsopoulos HM. Liver involvement in primary Sjögren's syndrome. *Br J Rheumatol* 1994;33:745-8.
- 69.- Biasi D, Caramasch P, Carletto A, Casaril M, Colombari R, Zeminian S, Bambara LM. Sjögren's syndrome associated with autoimmune hepatitis. A case report. *Clin Rheumatol* 1997;16:409-12.
- 70.- Montefescu PP, Geiss AC, Bronzo RL, Randall S, Kahn E, McKinley MJ. Sclerosing cholangitis, chronic pancreatitis and Sjögren's syndrome; a syndrome complex. *Am J Surg* 1984;184:822-6.
- 71.- Gonzalez-Alvaro I, Carmona-Ortell L, Amigo-Etxenagusia A, Castaneda Sanz S. Nodular regenerative hyperplasia of the liver and primary Sjögren's syndrome. *J Rheumatol* 1994;21:168-9.
- 72.- Eriksson P, Denneberg T, Larsson L, Lindstrom F. Biochemical markers of renal disease in primary Sjögren's syndrome. *Scand J Urol Nephrol* 1995;29:383-92.
- 73.- Pokorny G, Sonkodi S, Ivanyi B, Mohacsi G, Csati S, Ivanyi T, Ormos J. Renal involvement in patients with primary Sjögren's syndrome. *Scand J Rheumatol* 1989;18:231-4.

-
- 74.- Enestrom S, Denneberg T, Eriksson P. Histopathology of renal biopsies with correlation to clinical findings in primary Sjögren's syndrome. *Clin Exp Rheumatol* 1995;13:697-703.
- 75.- Tsokos M, Lazarou S, Moutsopoulos HM. Vasculitis in primary Sjögren's syndrome. *Am J Pathol* 1987;88:26-31.
- 76.- Siamopoulos K, Mavridis A, Elisaf M, Drosos A, Moutsopoulos HM. Kidney involvement in primary Sjögren's syndrome. *Scand J Rheumatol* 1986;Suppl 61:156-60.
- 77.- Moutsopoulos HM, Cledes J, Skopouli FN, Elisaf M, Youinou P. Nephrocalcinosis in Sjogren's syndrome: a late sequelae of renal tubular acidosis. *J Intern Med* 1991;230:187-91.
- 78.- Siamopoulos KC, Elisaf M, Drosos AA, Mavridis AA, Moutsopoulos HM. Renal tubular acidosis in primary Sjögren's syndrome. *Clin Rheumatol* 1992;11:226-30.
- 79.- Aasarod K, Haga HJ, Berg KJ, Hammerstrom J, Jorstad S. Renal involvement in primary Sjogren's syndrome. *QJM*. 2000;93:297-304.
- 80.- Talal, Zisman E, Schur P. Renal tubular acidosis, glomerulonephritis and immunologic factors in Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum* 1968;11:774-86.
- 81.- Gamron S, Barberis G, Onetti CM, Strusberg I, Hliba E, Martellotto G, et al. Mesangial nephropathy in Sjögren's syndrome. *Scand J Rheumatol* 2000;29:65-7.
- 82.- Font J, Cervera R, López-Soto A, Darnell A, Ingelmo M. Mixed membranous and proliferative glomerulonephritis in primary Sjögren's syndrome. *Brit J Rheumatol* 1989;28:548-50.
- 83.- Goules A, Masouridi S, Tzioufas AG, Ioannidis JPA, Skopouli F, Moutsopoulos HM. Clinically significant and biopsy-documented renal involvement in primary Sjögren's syndrome. *Medicine (Baltimore)* 2000;79:241-9.

-
- 84.- Karsh J, Pavlidis N, Weintraub BD, Moutspoulos HM. Thyroid disease in Sjogren's syndrome. *Arthritis Rheum* 1980; 23: 1326-9.
- 85.- Kelly CA, Foster H, Pal B, Griffiths I. Primary Sjögren's syndrome in north east England- a longitudinal study. *Br J Rheumatol* 1991; 30:437-42.
- 86.- Bouanani M, Bataille R, Piechaczyk M, Salhi SL, Pau B, Bastide M. Autoimmunity to human thyroglobulin. Respective epitopic specificity patterns of anti-human thyroglobulin autoantibodies in patients with Sjögren's syndrome and patients with Hashimoto's thyroiditis. *Arthritis Rheum* 1991; 34: 1585-93.
- 87.- Perez EB, Kraus A, Lopez G, Cifuentes M, Alarcón-Segovia D. Autoimmune thyroid disease in primary Sjogren's syndrome. *Am J Med* 1995; 99: 480-4.
- 88.- Punzi L, Ostuni PA, Betterle C, De Sandre P, Botsois C, Gambari PF. Les affections thyroïdiennes dans le syndrome de Gougerot-Sjogren primitif. *Rev Rhum (Ed Fr)* 1996; 63: 943-8.
- 89.- Ramos-Casals M, Garcia-Carrasco M, Cervera R, Gaya J, Halperin I, Ubieta I, et al. Thyroid disease in primary Sjögren syndrome. Study in a series of 160 patients. *Medicine (Baltimore)* 2000; 79: 103-8.
- 90.- Caballero M, Martinez P, Bernal M. Afección otorrinolaringológica. En "Síndrome de Sjögren", eds Ramos-Casals M, García-Carrasco M, Anaya JM, Coll J, Cervera R, Font J, Ingelmo M. Ed. Masson, Barcelona 2003, pp305-310.
- 91.- Tumati B, Casoli P, Parmeggiani A. Hearing loss in the Sjögren's syndrome. *Ann Intern Med* 1997;126:450.
- 92.- Ziavra n, Politi EN, Kastanioudakis I, Shevas A, Drosos AA. Hearing loss in Sjögren's syndrome patients: a comparative study. *Clin Exp Rheumatol* 2000;18:725-8.

-
- 93.- Leppilahti M, Tammela TL, Huhtala H, et al. Interstitial cystitis-like urinary symptoms among patients with Sjögren's syndrome: a population-based study in Finland. *Am J Med*. 2003;115:62-5
- 94.- Moutsopoulos HM. Sjögren's syndrome: autoimmune epithelitis. *Clin Immunol Immunopathol* 1994;72:162-5.
- 95.- Kassan SS, Thomas TL, Moutsopoulos HM, Hoover R, Kimberly RP, Budman DR, et al. Increased risk of lymphoma in sicca syndrome. *Ann Intern Med* 1978;89:888-92.
- 96.- Garcia-Carrasco M, Brito-Zerón P, Garcia-Martinez MA, Ramos-Casals M, Lopez-Guillermo A. Procesos linfoproliferativos en el síndrome de Sjögren. En "Síndrome de Sjögren", eds Ramos-Casals M, García-Carrasco M, Anaya JM, Coll J, Cervera R, Font J, Ingelmo M. Ed. Masson, Barcelona 2003, pp495-528.
- 97.- Brito-Zerón P, Ramos-Casals M, Nardi N, et al. Circulating monoclonal immunoglobulins in Sjögren's syndrome: prevalence and clinical significance in 237 patients. *Medicine (Baltimore)* 2005;84:90-7.
- 98.- Tzioufas AG, Boumba DS, Skopouli FN, Moutsopoulos HM. Mixed monoclonal cryoglobulinemia and monoclonal rheumatoid factor cross-reactive idiotypes as predictive factors for the development of lymphoma in primary Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum* 1996;39:767-72.
- 99.- Voulgarelis M, Dafni UG, Isenberg DA, Mousopoulos HM. Malignant lymphoma in primary Sjögren's syndrome. A multicenter, retrospective, clinical study by the European Concerted Action on Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum* 1999;42:1765-72.

-
- 100.- Theander E, Henriksson G, Ljungberg O, Mandl T, Manthorpe R, Jacobsson LT. Lymphoma and other malignancies in primary Sjogren's syndrome: a cohort study on cancer incidence and lymphoma predictors. *Ann Rheum Dis*. 2006;65:796-803
- 101.- Zufferey P, Meyer OC, Grossin M, Kahn MF. Primary Sjogren's syndrome (SS) and malignant lymphoma. A retrospective cohort study of 55 patients with SS. *Scand J Rheumatol* 1995;24:342-5
- 102.- Ioannidis JP, Vassiliou VA, Moutsopoulos HM. Long-term risk of mortality and lymphoproliferative disease and predictive classification of primary Sjogren's syndrome. *Arthritis Rheum*. 2002;46:741-7
- 103.- Salaffi F, Argalia G, Carotti M, Giannini FB, Palombi C. Salivary gland ultrasonography in the evaluation of primary Sjogren's syndrome. Comparison with minor salivary gland biopsy. *J Rheumatol*. 2000;27:1229-3126.
- 104.- Niemela RK, Paakko E, Suramo I, Takalo R, Hakala M. Magnetic resonance imaging and magnetic resonance sialography of parotid glands in primary Sjogren's syndrome. *Arthritis Rheum*. 2001;45:512-8.
- 105.- Chisholm DM, Waterhouse JP, Mason DK. Lymphocytic sialadenitis in the major and minor glands: a correlation in postmortem subjects. *J Clin Pathol*. 1970;23:690-4.
- 106.- Ramos M, Cervera R, Garcia-Carrasco M, Miret C, Munoz FJ, Espinosa G. Síndrome de Sjögren primario: características clínicas e inmunológicas en una serie de 80 pacientes. *Med Clin (Barc)* 1997;108:652-7.
- 107.- Garcia-Carrasco M, Ramos-Casals M, Rosas J, Pallares L, Calvo-Alen J, Cervera R, et al. Primary Sjogren syndrome: clinical and immunologic disease patterns in a cohort of 400 patients. *Medicine (Baltimore)*. 2002;81:270-80.

-
- 108.- Simmons-O'Brien E, Chen S, Watson R, Antoni C, Petri M, Hochberg M, et al. One hundred anti-Ro(SS-A) antibody positive patients: a 10-year follow-up. *Medicine (Baltimore)* 1995;74:109-30.
- 109.- Alexander EL, Josifek L, Provost TT, Alexander GE. Myositis/vasculitis in primary Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum* 1982;25:S75.
- 110.- Tishler M, Yaron I, Shirazi I, Yaron M. Clinical and immunological characteristics of elderly onset Sjogren's syndrome: a comparison with younger onset disease. *J Rheumatol* 2001;28:795-7.
- 111.- Tsuzaka K, Ogasawara T, Tojo T, Fujii H, Tsukatani Y, Kubo A, Homma M. Relationship between autoantibodies and clinical parameters in Sjögren's syndrome. *Scand J Rheumatol* 1993;22:1-9.
- 112.- Davidson B.K.S, Kelly C.A, Griffiths I.D. Primary Sjogren's syndrome in the North East of England: a long-term follow-up study. *Rheumatology* 1999;38:245-53.
- 113.- Harley JB, Alexander EL, Bias WB, Fox OF, Provost TT, Reichlin M, et al. Anti-Ro(SS-A) and anti-La(SS-B) in patients with Sjogren's syndrome. *Arthritis Rheum* 1986;29:196-206.
- 114.- Cavazzana I, Franceschini F, Belfiore N, Quinzanini M, Caporali R, Calzavara-Pinton P, et al. Undifferentiated connective tissue disease with antibodies to Ro/SSa: clinical features and follow-up of 148 patients. *Clin Exp Rheumatol*. 2001;19:403-9.
- 115.- Aoki A, Ohno S, Ueda A. Hematological abnormalities of primary Sjogren's syndrome. *Nihon Rinsho Meneki Gakkai Kaishi* 2000;23:124-8.
- 116.- Binder A, Snaith ML, Isenberg D. Sjögren's syndrome: a study of its neurological complications. *Br J Rheumatol*. 1988;27:275-80.
-

-
- 117.- Venables PJ, Charles PJ, Buchanan RR, Yi T, Mumford PA, Schrieber L, et al. Quantitation and detection of isotypes of anti-SS-B antibodies by ELISA and Farr assays using affinity purified antigens: an approach to the investigation of Sjögren's syndrome and systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1983;26:146-55.
- 118.- Satoh M, Yamagata H, Watanabe F, Nakayama S, Ogasawara T, Tojo T, Akizuki M. Development of anti-Sm and anti-DNA antibodies followed by clinical manifestation of systemic lupus erythematosus in an elderly woman with long-standing Sjögren's syndrome. *Lupus* 1995;4:63-5.
- 119.- Zufferey P, Meyer OC, Bourgeois P, Vayssairat M, Kahn MF. Primary systemic Sjögren syndrome preceding systemic lupus erythematosus: a retrospective study of 4 cases in a cohort of 55 SS patients. *Lupus* 1995;4:23-7.
- 120.- Garcia-Carrasco M, Ramos-Casals M, Font J, Vives J. Interpretación de las pruebas inmunológicas en el síndrome de Sjögren. En "Síndrome de Sjögren", eds Ramos-Casals M, García-Carrasco M, Anaya JM, Coll J, Cervera R, Font J, Ingelmo M. Ed. Masson, Barcelona 2003, pp445-466.
- 121.- Ramos-Casals M, Cervera R, Yagüe J, García-Carrasco M, O. Trejo, Jiménez S et al. Cryoglobulinemia in primary SS: prevalence and clinical characteristics in a series of 115 patients. *Semin Arthritis Rheum* 1998;28:200-5.
- 122.- Manthorpe R, Andersen V, Jensen OA, Oxholm P, Prause JU, Schiødt M. Editorial comments to the four sets of criteria for Sjogren's syndrome. *Scand J Rheumatol Suppl.* 1986;61:31-5.
- 123.- Vitali C, Bombardieri S, Moutsopoulos HM, Balestrieri G, Bencivelli W, Bernstein RM, et al. Preliminary criteria for the classification of Sjögren's syndrome. Results

-
- of a prospective concerted action supported by the European Community. *Arthritis Rheum* 1993;36:340-7.
- 124.- Fox RI, Saito I. Criteria for diagnosis of Sjogren's syndrome. *Rheum Dis Clin North Am.* 1994;20:391-407.
- 125.- Ostuni P, Botsios C, Sfriso P, De Sandre P, Semerano L, Todesco S. Diagnosis and classification of primary Sjögren's syndrome. Comparison of 3 criteria sets in 219 cases. *Recenti Prog Med* 2001;92:32-6.
- 126.- Vitali C, Bombardieri S, Moutsopoulos HM, Coll J, Gerli R, Hatron PY, et al. Assessment of the European classification criteria for Sjögren's syndrome in a series of clinically defined cases: results of a prospective multicentre study. The European Study Group on Diagnostic Criteria for Sjögren's Syndrome. *Ann Rheum Dis* 1996;55:116-21.
- 127.- Brennan MT, Fox PC. Sex differences in primary Sjogren's syndrome. *J Rheumatol.* 1999;26:2373-6.
- 128.- Lee M, Rutka JA, Slomovic AR, McComb J, Bailey DJ, Bookman AA. Establishing guidelines for the role of minor salivary gland biopsy in clinical practice for Sjogren's syndrome. *J Rheumatol.* 1998;25:247-53.
- 129.- Manthorpe R, Benoni C, Jacobsson L, Kirtava Z, Larsson A, Liedholm R, et al. Lower frequency of focal lip sialadenitis (focus score) in smoking patients. Can tobacco diminish the salivary gland involvement as judged by histological examination and anti-SSA/Ro and anti-SSB/La antibodies in Sjogren's syndrome?. *Ann Rheum Dis.* 2000;59:54-60.
- 130.- Zandbelt MM, van den Hoogen FH, de Wilde PC, van den Berg PJ, Schneider HG, van de Putte LB. Reversibility of histological and immunohistological

-
- abnormalities in sublabial salivary gland biopsy specimens following treatment with corticosteroids in Sjogren's syndrome. *Ann Rheum Dis*. 2001;60:511-3.
- 131.- Cervera R, Font J, Ramos-Casals M, Garcia-Carrasco M, Rosas J, Morla RM, et al. Primary Sjogren's syndrome in men: clinical and immunological characteristics. *Lupus*. 2000;9:61-4.
- 132.- Haga HJ, Jonsson R. The influence of age on disease manifestations and serological characteristics in primary Sjogren's syndrome. *Scand J Rheumatol*. 1999;28:227-32.
- 133.- Garcia-Carrasco M, Cervera R, Rosas J, Ramos-Casals M, Morla RM, Siso A, et al. Primary Sjogren's syndrome in the elderly: clinical and immunological characteristics. *Lupus*. 1999;8:20-3.
- 134.- Pourmand N, Wahren-Herlenius M, Gunnarsson I, Svenungsson E, Lofstrom B, Ioannou Y, et al. Ro/SSA and La/SSB specific IgA autoantibodies in serum of patients with Sjogren's syndrome and systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 1999;58:623-9.
- 135.- Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, Perez-de-Lis M et al. Sjögren Syndrome or Sjögren Disease? The histological and immunological bias caused by the 2002 criteria . *Clin Rev Allergy Immunol*. 2010;38(2-3):178-85
- 136.- Skopouli F, Dafni U, Ionnidis J et al. Clinical evolution, and morbidity and mortality of Primary Sjogren's syndrome. *Semin Arthritis Rheum* 2000; 29:296-304.
- 137.- Martens PB, Pillemer SR, Jacobsson LT, O'Fallon WM, Matteson EL. Survivorship in a population based cohort of patients with Sjogren's syndrome, 1976-1992. *J Rheumatol*. 1999;26:1296-300.
- 138.- Rosas J, Garcia-Carrasco M, Ramos-Casals M, Bermejo A. Tratamiento de la afección oral. En "Síndrome de Sjögren", eds Ramos-Casals M, García-Carrasco

-
- M, Anaya JM, Coll J, Cervera R, Font J, Ingelmo M. Ed. Masson, Barcelona 2003, pp531-538.
- 139.- Vivino FB, Al-Hashimi I, Khan Z, LeVeque FG, Salisbury PL 3rd, Tran Johnson TK, et al. Pilocarpine tablets for the treatment of dry mouth and dry eye symptoms in patients with Sjögren's syndrome. *Arch Intern Med* 1999;159:174-81.
- 140.- Papas A, Charney M, Goden H, et al. The effectiveness of oral pilocarpine-HCl tablets for the treatment of dry mouth symptoms associated with Sjögren's syndrome. A dose-titration study. *Arthritis Rheum* 1997;40 Suppl 9:S202.
- 141.- Brito-Zerón P, Ramos-Casals M, Nardi N, Font J. [Resultados del tratamiento con pilocarpina oral en 100 pacientes con síndrome de Sjögren primario]. *Med Clin (Barcelona)*. 2006;126:637.
- 142.- Fife RS, Chase WF, Dore RK, Wiesenhuber CW, Lockhart PB, Tindall E, Suen JY. Cevimeline for the treatment of xerostomía in patients with Sjögren syndrome. *Arch Intern Med* 2002;162:1293-300.
- 143.- Petrone D, Condemi JJ, Fife R, Gluck O, Cohen S, Dalgin P. A double-blind, randomized, placebo-controlled study of cevimeline in Sjögren's syndrome patients with xerostomía and keratoconjunctivitis sicca. *Arthritis Rheum* 2002;46:748-54.
- 144.- Arturi AS, Marcos JC, Ramos-Casals M. Tratamiento de la afección extraglandular. En "Síndrome de Sjögren", eds Ramos-Casals M, García-Carrasco M, Anaya JM, Coll J, Cervera R, Font J, Ingelmo M. Ed. Masson, Barcelona 2003, pp555-564.
- 145.- Mariette X, Ravaud P, Steinfeld S, et al. Inefficacy of infliximab in primary Sjögren's syndrome: results of the randomized, controlled Trial of Remicade in Primary Sjögren's Syndrome (TRIPSjögren syndrome). *Arthritis Rheum*. 2004;50:1270-6.
-

-
- 146.- Steinfeld SD, Demols P, Salmon I, Kiss R, Appelboom T. Infliximab in patients with primary Sjögren's syndrome: a pilot study. *Arthritis Rheum.* 2001;44:2371-5.
- 147.- Sankar V, Brennan MT, Kok MR, et al. Etanercept in Sjögren's syndrome: a twelve-week randomized, double-blind, placebo-controlled pilot clinical trial. *Arthritis Rheum.* 2004;50:2240-5.
- 148.- Zandbelt MM, de Wilde P, van Damme P, Hoyng CB, van de Putte L, van den Hoogen F. Etanercept in the treatment of patients with primary Sjögren's syndrome: a pilot study. *J Rheumatol.* 2004;31:96-101.
- 149.- Meijer J, Meiners P, Vissink A, et al. Effective rituximab treatment in primary Sjögren's syndrome: A randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2010; 62:960-8.
- 150.- 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;67:1541-4.
- 151.- Devauchelle-Pensec V, Pennec Y, Morvan J, et al. Improvement of Sjögren's syndrome after two infusions of rituximab (anti-CD20). *Arthritis Rheum.* 2007;57:310-7.
- 152.- Pijpe J, van Imhoff GW, Spijkervet FK, et al. Rituximab treatment in patients with primary Sjögren's syndrome: an open-label phase II study. *Arthritis Rheum.* 2005;52:2740-50.
- 153.- Steinfeld SD, Tant L, Burmester GR, et al. Epratuzumab (humanised anti-CD22 antibody) in primary Sjögren's syndrome: an open-label phase I/II study. *Arthritis Res Ther.* 2006;8:R129.
- 154.- Sjögren H. Zur Kenntnis der keratoconjunctivitis sicca: allgemeine symptomatologie und ätiologie. . *Acta Ophtalmol.* 1935;13:1-39.

-
- 155.- Lafitte C. Neurological manifestations in Sjogren syndrome. Arch Neurol. 2000;57:1657-8.
- 156.- Molina R, Provost TT, Alexander EL. Peripheral inflammatory vascular disease in Sjogren's syndrome. Association with nervous system complications. Arthritis Rheum. 1985;28:1341-47.
- 157.- Alexander EL, Beall SS, Gordon B, et al. Magnetic resonance imaging cerebral lesions in patients with Sjogren's syndrome. Ann Intern Med 1988; 108: 815-23.
- 158.- Alexander EL, Malinow K, Lejewski JE, Jerdan MS, Provost TT, Alexander GE. Primary Sjögren's syndrome with central nervous system disease mimicking multiple sclerosis. Ann Intern Med 1986;104:323-30.
- 159.- Pease CT, Shattles W, Charles PJ, Venables PJ, Maini RN. Clinical, serological, and HLA phenotype subsets in Sjögren's syndrome. Clin Exp Rheumatol. 1989;7:185-90.
- 160.- Moutsopoulos HM, Sarmas JH, Talal N. Is central nervous system involvement a systemic manifestation of primary Sjögren's syndrome?. Rheum Dis Clin North Am 1993;19:909-12.
- 161.- Drosos AA, Andonopoulos AP, Lagos G, Angelopoulos NV, Moutsopoulos HM. Neuropsychiatric abnormalities in primary Sjogren's syndrome. Clin Exp Rheumatol 1989;7:207-209.
- 162.- Pierot L, Sauve C, Leger JM, Martin N, Koeger AC, Wechsler B, et al. Asymptomatic cerebral involvement in Sjögren's syndrome: MRI findings of 15 cases. Neuroradiology 1993;35:378-80.
- 163.- Escudero D, Latorre P, Codina M, Coll-Canti J, Coll J. Central nervous system disease in Sjogren's syndrome. Ann Med Interne 1995;146:239-42.

-
- 164.- Coates T, Slavotinek JP, Rischmueller M, Schultz D, Anderson C, Dellamelva M, Sage MR, Gordon TP. Cerebral white matter lesions in primary Sjogren's syndrome: a controlled study. *J Rheumatol* 1999;26:1301-5.
- 165.- Alexander EL. Neurologic complications of Sjögren Syndrome. *Rheum Dis Clin North Am.* 1992; 18: 637-672
- 166.- Gemignani F, Marbini A, Pavesi G, Di Vittorio S, Manganelli P, Genacchi G, Mancina D. Peripheral neuropathy associated with primary associated with primary Sjögren Syndrome. *J Neurol Neurosurg psychiatry.* 1994; 57: 983-986
- 167.- Moll JWB, Markusse HM, Pijnenburg JM, Vecht ChJ, Henzen-Logmans SC. Antineuronal antibodies in patients with neurologic complications of primary Sjögren's syndrome. *Neurology* 1993; 43: 2574-2581
- 168.- Mukai M, Sagawa A, Baba Y, Amasaki Y, Katsumata K, Yoshikawa M, Nakabayashi T, Watanabe I, Yasuda I, Fujisaku A, et al. [Neuro-psychiatric symptom associated with primary Sjögren's syndrome] *Ryumachi.* 1990;30:109-18.
- 169.- Tajima Y, Mito Y, Owada Y, Tsukishima E, Moriwaka F, Tashiro K. Neurological manifestations of primary Sjögren's syndrome in japanese patients. *Intern Med* 1997;36:690-3.
- 170.- Govoni M, Bajocchi G, Rizzo N, Tola MR, Caniatti L, Tugnoli V, Colamussi P, Trotta F. Neurological involvement in primary Sjögren syndrome: clinical and instrumental evaluation in a cohort of italian patients. *Clin Rheumatol* 1999;18:299-303.
- 171.- Bousquet E, Ecoiffier M, Tubery M, Adoue D, Durroux R, Juchet H, Ollier S, Arlet P. Manifestations systemiques du syndrome de Gougerot –Sjogren primaire. Nature et frequence apropos de 34 cas. *Presse Med* 1997;26:995-9.

-
- 172.- Mellgren SI, Conn DL, Stevens JC, Dyck PJ. Peripheral neuropathy in primary. Sjogren's syndrome. *Neurology* 1989;39:390-4.
- 173.- Andonopoulos AP, Lagos G, Drossos AA, Moutsopoulos HM. The spectrum of neurological involvement in Sjögren's syndrome. *British Journal of Rheumatology* 1990;29:21-23.
- 174.- Bloch KJ, Buchanan WW, Wohl MJ, Bunim JJ. Sjögren syndrome. A clinical, pathological and serological study of sixty-two cases. *Medicine (Baltimore)* 1965;44:187-228.
- 175.- Martínez-Lavín M, Vaughan JH, Tan EM. Autoantibodies and the spectrum of Sjögren's syndrome. *Ann Intern Med* 1979;91:185-90.
- 176.- Vidal E, Delaire L, Berdah JF, Ranger S, Collineau M, Jaubertau-Marchan MO, Gaches F, Mitrea L, Liozon F. Systemic signs of primary Gougerot-Sjogren syndrome. 48 cases. *Ann Med Interne (Paris)* 1994;145:168-74.
- 177.- Kruize AA, Hené RJ, Van der Heide A, Bodeutsch C, de Wilde PC, Von Vijsterveld OP, de Jong J, Felkamp TEW, Kater L, Bijlsma JWJ. Long term followup of patients with Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum* 1996;39:297-303.
- 178.- Sutcliffe N, Inanc M, Speight P, Isenberg D. Predictors of lymphoma development in primary Sjögren's syndrome. *Semin Arthritis Rheum* 1998;28:80-7.
- 179.- Selva-O'Callaghan A, Bosch JA, Solans R, Segura A, Armadans L, Mijares T, Vilardell M. Primary Sjögren's syndrome: clinical and immunological characteristics of 114 patients. *Med Clin (Barc)* 2001;116:721-5.
- 180.- Alexander E, Provost TT. Sjogren's syndrome. Association of cutaneous vasculitis with central nervous system disease. *Arch Dermatol* 1987;123:801-10.

-
- 181.- Alexander EL, Craft C, Dorsch C, Moser RL, Provost TT, Alexander GE. Necrotizing arteritis and spinal subarachnoid hemorrhage in Sjögren syndrome. *Ann Neurol.* 1982;11:632-5.
- 182.- Caselli RJ, Scheithauer BW, Bowles CA, Trenerry MR, Meyer FB, Smigielski JS, Rodriguez M. The treatable dementia of Sjögren's syndrome. *Ann Neurol.* 1991;30:98-101.
- 183.- Shearn MA. Sjögren's syndrome. *Semin Arthritis Rheum.* 1972;2:165-90.
- 184.- Bakchine S, Duyckaerts C, Hassine L, Chaunu MP, Turell E, Wechsler B, Chain F. Central and peripheral neurologic lesions in primary Gougerot-Sjogren syndrome. Clinicopathological study of a case. *Rev Neurol (Paris)* 1991;147:368-75.
- 185.- Gerraty RP, McKelvie PA, Byrne E. Aseptic meningoencephalitis in primary Sjögren's syndrome. Response to plasmapheresis and absence of CNS vasculitis at autopsy. *Acta Neurol Scand.* 1993;88:309-11.
- 186.- Bakchine S, Chaunu MP. Neurological manifestations in Sjögren syndrome. *Arch Neurol.* 2000;57:1657-8.
- 187.- Alexander EL, Provost TT, Stevens MB, Alexander GE. Neurologic complications of primary Sjogren's syndrome. *Medicine (Baltimore)* 1982;61:247-57.
- 188.- Ranzanbach M, Kumar A, Rosembaum A, Patronas N, Harley J, Reichlin M, et al. Anti-Ro(SS-A) autoantibodies (A-RoAb) in the immunopathogenesis of serious focal CNS disease in Sjögren's syndrome (CNS-SS). *Arthritis Rheum* 1992;35 (Abstract;Suppl):114.
- 189.- Alexander EL, Ranzanbach MR, Kumar AJ, Kozachuk WE, Rosenbaum AE, Patronas N, Harley JB, Reichlin M. Anti-Ro(SS-A) autoantibodies in central nervous system disease associated with Sjogren's syndrome (CNS-SS): clinical, neuroimaging, and angiographic correlates. *Neurology* 1994;44:899-908.

-
- 190.- Delalande S, de Seze J, Fauchais A, et al. Neurologic manifestations in primary Sjögren syndrome. A study of 82 patients. *Medicine (Baltimore)* 2004;5:280-91.
- 191.- de Seze J, Dubucquoi S, Fauchais AL, Hachulla E, Matthias T, Lefranc D, Hatron PY, Vermersch P, Witte T. Autoantibodies against alpha-fodrin in Sjögren's syndrome with neurological manifestations. *J Rheumatol.* 2009;31:500-3.
- 192.- Vaudo G, Bartoloni Bocci E, Shoenfeld Y et al. Precocious intima-media thickening in patients with primary Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum* 2005;52:3890-7.
- 193.- Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, Sisó A, Vargas A, Ros E, Bove A, Belenguer R, Plaza J, Benavent J, Font J. High prevalence of serum metabolic alterations in primary Sjögren's syndrome: influence on clinical and immunological expression. *J Rheumatol.* 2007;34:754-61.
- 194.- Font J, Valls J, Cervera R, Ingelmo M, Graus F. Pure sensory neuropathy in patients with primary Sjögren syndrome: clinical, immunological, and electromyographic findings. *Ann Rheumatic Diseases* 1990;49:775-8.
- 195.- Kaltreider HB, Talal N. The neuropathy in Sjögren syndrome. Trigeminal nerve involvement. *Ann Intern Med* 1969;70:751-62.
- 196.- Alexander EL. Neuromuscular complications of primary Sjögren's syndrome. In: Talal N, Moutsopoulos HM, Kassan SS, eds. *Sjögren syndrome. Clinical and immunological aspects.* Heidelberg, Germany: Springer-Verlag, 1987:61-82.
- 197.- de la Red G, Ramos-Casals M, Valls J, Graus F, Font J. Afección del sistema nervioso periférico. En "Síndrome de Sjögren", eds Ramos-Casals M, García-Carrasco M, Anaya JM, Coll J, Cervera R, Font J, Ingelmo M. Ed. Masson, Barcelona 2003, pp 279-94.
- 198.- Hietaharju A, Yli-Kerttula U, Häkkinen V, Frey H. Nervous system manifestations in Sjögren's syndrome. *Acta Neurol Scand* 1990;81:144-52.

-
- 199.- Mauch E, Volk C, Kratzsch G, Krapf H, Kornhuber HH, Laufen H, et al. Neurological and neuropsychiatric dysfunction in primary Sjögren's syndrome. *Acta Neurol Scand* 1994;89:31-5.
- 200.- Ecoiffier EB, Tubery M, Adoue D, Durroux R, Juchet H, Ollier S, Arlet P. [Systemic manifestations of primary Gougerot-Sjögren syndrome. Nature and incidence apropos of 34 cases] *Presse Med.* 1997;26:995-9.
- 201.- Baldini C, Tavoni A, Merlini G, Sebastiani M, Bombardieri S. [Primary Sjogren's syndrome: clinical and serological feature of a single centre.] *Reumatismo.* 2005;57:256-61.
- 202.- Lafitte C, Amoura Z, Cacoub P, et al. Neurological complications of primary Sjögren's syndrome. *J Neurol.* 2001;248:577-84.
- 203.- Stoltze, C.A., Hanlon, D.G., Pease, G.L. and Henderson, J.W. Keratonconjunctivitis sicca and Sjögren`s syndrome. *Arch Intern Med* 1960;106,513-522.
- 204.- Mataró M, Escudero D, Ariza M, et al. Magnetic resonance abnormalities associated with cognitive dysfunction in primary Sjögren syndrome. *J Neurol.* 2003;250:1070-6.
- 205.- Kontinen YT, Kinnunen E, von Bonsdorff M, Lillqvist P, Immonen I, Bergroth V, Segerberg-Konttinen M, Friman C. Acute transverse myelopathy successfully treated with plasmapheresis and prednisone in a patient with primary Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum.* 1987;30:339-44.
- 206.- Wise CM, Agudelo CA. Optic neuropathy as an initial manifestation of Sjögren's syndrome. *J Rheumatol.* 1988;15:799-802
- 207.- Tesar JT, McMillan V, Molina R. Optic neuropathy and central nervous system disease associated with primary Sjögren's syndrome. *Am J Med.* 1992;92:686-92.

-
- 208.- Ménage P, de Toffol B, Degenne D, Saudeau D, Bardos P, Autret A. [Gougerot-Sjögren syndrome. Central neurological involvement with recurrent development] *Rev Neurol (Paris)*. 1993;149:554-6.
- 209.- Harada T, Ohashi T, Miyagishi R, Fukuda H, Yoshida K, Tagawa Y, Matsuda H. Optic neuropathy and acute transverse myelopathy in primary Sjögren's syndrome. *Jpn J Ophthalmol*. 1995;39:162-5.
- 210.- Lyu RK, Chen ST, Tang LM, Chen TC. Acute transverse myelopathy and cutaneous vasculopathy in primary Sjögren's syndrome. *Eur Neurol*. 1995;35:359-62.
- 211.- Kaneko Y, Suwa A, Nakajima A, Ishii M, Aoki M, Tsutsumino M, Yamada T, Goto M, Uehara T, Tanaka K, Inada S. [A case of primary Sjögren's syndrome accompanied by transverse myelitis] *Ryumachi*. 1998;38:600-4.
- 212.- Wright RA, O'Duffy JD, Rodriguez M. Improvement of myelopathy in Sjögren's syndrome with chlorambucil and prednisone therapy. *Neurology*. 1999;52:386.
- 213.- Mochizuki H, Kamakura K, Masaki T, Hirata A, Nakamura R, Motoyoshi K. Motor dominant neuropathy in Sjögren's syndrome: report of two cases. *Intern Med*. 2002;41:142-6.
- 214.- Manabe Y, Sasaki C, Warita H, Hayashi T, Shiro Y, Sakai K, Kashihara K, Abe K. Sjögren's syndrome with acute transverse myelopathy as the initial manifestation. *J Neurol Sci*. 2000;176:158-161.
- 215.- Hermisson M, Klein R, Schmidt F, Weller M, Küker W. Myelopathy in primary Sjögren's syndrome: diagnostic and therapeutic aspects. *Acta Neurol Scand*. 2002;105:450-3.
- 216.- Soliotis F, Mavragani C, Moutsopoulos H. Central nervous system involvement in Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis* 2004;63:616-620.

-
- 217.- Malinow KL, Molina R, Gordon B, Selnes OA, Provost TT, Alexander EL. Neuropsychiatric dysfunction in primary Sjögren's syndrome. *Ann Intern Med* 1985;103:344-9.
- 218.- Kawashima N, Shindo R, Kohno M. Primary Sjögren's syndrome with subcortical dementia. *Intern Med*. 1993;32:561-4.
- 219.- Awad IA, Johnson PC, Spetzler RF, Hodak JA. Incidental subcortical lesions identified on magnetic resonance imaging in the elderly. II. Postmortem pathological correlations. *Stroke* 1986;17:1090-7.
- 220.- Morgen K, McFarland H, Pillemer S. Central Nervous System Disease in Primary Sjogren's syndrome: The role of magnetic Resonance Imaging. *Semin Arthritis Rheum* 34:623-630
- 221.- Valtýsdóttir ST, Gudbjörnsson B, Lindqvist U, Hällgren R, Hetta J. Anxiety and depression in patients with primary Sjögren's syndrome. *J Rheumatol*. 2000;27:165-9.
- 222.- Pal B, Gibson C, Passmore J et al. A study of headaches and migraine in primary Sjogren's syndrome and other rheumatic disorders. *Ann Rheum Dis* 1989; 48:312-6.
- 223.- Blanco Y, Allende R, Rodriguez I, Abud C. Capítulo 23 Afección del sistema nervioso central. En “Síndrome de Sjögren”, eds Ramos-Casals M, García-Carrasco M, Anaya JM, Coll J, Cervera R, Font J, Ingelmo M. Ed. Masson, Barcelona 2003, pp253-278.
- 224.- Walker RH, Spiera H, Brin MF, Olanow CW. Parkinsonism associated with Sjogren's syndrome: three cases and a review of the literature. *Mov Disord* 1999;14:262-8.

-
- 225.- Antonini A, Kazumata K, Feigin A, Mandel F, Dhawan V, Margouleff C, Eidelberg D. Differential diagnosis of parkinsonism with [18F]fluorodeoxyglucose and PET. *Mov Disord* 1998;13:268-74.
- 226.- Alexander EL, GE. Aseptic meningoencephalitis in primary Sjogren's syndrome. *Neurology* 1983;33:593-8.
- 227.- De la Monte SM, Hutchins GM, Gupta PK. Polymorphous meningitis with atypical mononuclear cells in Sjogren's syndrome. *Ann Neurol* 1983;14:455-61.
- 228.- Mori K, Koike H, Misu K, Hattori N, Ichimura M, Sobue G. Spinal cord magnetic resonance imaging demonstrates sensory neuronal involvement and clinical severity in neuropathy associated with Sjogren's syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001;71:488-92
- 229.- Reske D, Petereit HF, Heiss WD. Difficulties in the differentiation of chronic inflammatory diseases of the central nervous system--value of cerebrospinal fluid analysis and immunological abnormalities in the diagnosis. *Acta Neurol Scand.* 2005;112:207-13.
- 230.- Vrethem M, Emerudh J, Lindström F, Skogh T. Immunoglobulins within the central nervous system in primary Sjögren's syndrome. *J Neurol Sci.* 1990;100:186-92.
- 231.- Shoenfeld Y, Gerli R, Doria A et al. Accelerated atherosclerosis in autoimmune rheumatic diseases. *Circulation* 2005;112:3337-47.
- 232.- Lodde BM, Sankar V, Kok MR, Leakan RA, Tak PP, Pillemer SR. Serum lipid levels in Sjögren's syndrome. *Rheumatology*.2006;45:481-4.
- 233.- Theodoridou A, Settas L. Demyelination in rheumatic diseases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2006;77:290-5.

-
- 234.- Trojano M, Paolicelli D. The differential diagnosis of multiple sclerosis: classification and clinical features of relapsing and progressive neurological syndromes. *Neurol Sci* 2001;22(suppl 2):S98–102.
- 235.- Miro J, Pena-Sagredo JL, Berciano J, Insua S, Leno C, Velarde R. Prevalence of primary Sjögren's syndrome in patients with multiple sclerosis. *Ann Neurol* 1990;27:582–4.
- 236.- Montecucco C, Franciotta DM, Caporali R, DeGennaro F, Citterio A, Melzi d'Eril GV. Sicca syndrome and anti-SSA/Ro antibodies in patients with suspected or definite multiple sclerosis. *Scand J Rheumatol*. 1989;18:407-12.
- 237.- Metz LM, Seland TP, Fritzler MJ. An analysis of the frequency of Sjogren's syndrome in a population of multiple sclerosis patients. *J Clin Lab Immunol*. 1989;30:121-5.
- 238.- Noseworthy JH, Bass BH, Vandervoort MK, Ebers GC, Rice GP, Weinshenker BG, McLay CJ, Bell DA. The prevalence of primary Sjögren's syndrome in a multiple sclerosis population. *Ann Neurol*. 1989;25:95-8.
- 239.- Canhao H, Fonseca JE, Rosa A. Intravenous immunoglobulin in the treatment of central nervous system vasculitis associated with Sjögren's syndrome. *J Rheumatol*. 2000;27:1102–3.
- 240.- Hauser SL, Waubant E, Arnold DL, Vollmer T, Antel J, Fox RJ, Bar-Or A, Panzara M, Sarkar N, Agarwal S, Langer-Gould A, Smith CH; HERMES Trial Group. B-cell depletion with rituximab in relapsing-remitting multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2008;358:676-88
- 241.- Borg F, Isenberg D. Syndromes and complications of interferon therapy. *Curr Opin Rheumatol* 2007;19:61-66.

-
- 242.- Ramos-Casals M, Brito-Zerón P. Emerging biological therapies in primary Sjogren's syndrome. *Rheumatology (Oxford)*. 2007;46:1389-96.
- 243.- Ramírez M, Ramos-Casals M, Graus F. [Central nervous system involvement in primary Sjögren syndrome]. *Med Clin (Barc)*. 2009;133:349-59.
- 244.- Charil A, Yousry TA, Rovaris M, et al. MRI and the diagnosis of multiple sclerosis: expanding the concept of "no better explanation". *Lancet Neurol*. 2006;5:841-52.
- 245.- 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;49:1540-9.
- 246.- Pantoni L. Cerebral small vessel disease: from pathogenesis and clinical characteristics to therapeutic challenges. *Lancet Neurol*. 2010;9:689-701
- 247.- Belin C, Moroni C, Caillat-Vigneron N, et al. Central nervous system involvement in Sjögren's syndrome: evidence from neuropsychological testing and HMPAO-SPECT. *Ann Med Interne (Paris)*. 1999;150:598-604.
- 248.- Le Guern V, Belin C, Henegar C, et al. Cognitive function and 99mTc-ECD brain SPECT are significantly correlated in patients with primary Sjogren syndrome: a case-control study. *Ann Rheum Dis*. 2010;69:132-7.
- 249.- Alhomoud IA, Bohlega SA, Alkawi MZ, Alsemari AM, Omer SM, Alsenani FM. Primary Sjogren's syndrome with central nervous system involvement. *Saudi Med J*. 2009;30:1067-72.
- 250.- Gono T, Kawaguchi Y, Katsumata Y, et al. Clinical manifestations of neurological involvement in primary Sjögren's syndrome. *Clin Rheumatol*. 2011;30:485-90.

-
- 251.- Harboe E, Beyer MK, Greve OJ, et al. Cerebral white matter hyperintensities are not increased in patients with primary Sjögren's syndrome. *Eur J Neurol*. 2009;16:576-81.
- 252.- Pavlakis PP, Alexopoulos H, Kosmidis ML, Stamboulis E, Routsias JG, Tzartos SJ, et al. Peripheral neuropathies in Sjogren syndrome: a new reappraisal. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2011;82:798-802.
- 253.- England JD, Asbury AK. Peripheral neuropathy. *Lancet*. 2004;363:2151-61.
- 254.- Ramos-Casals M, Font J. Primary Sjögren syndrome. In "Current Diagnosis & Treatment in Rheumatology", Eds. Imboden J, Hellman D, Stone JH, Editorial McGraw-Hill, New York 2007, pp 237-245.
- 255.- Malinow K, Yannakakis GD, Glusman SM, Edlow DW, Griffin J, Pestronk A, et al. Subacute sensory neuronopathy secondary to dorsal root ganglionitis in primary Sjögren's syndrome. *Ann Neurol*. 1986;20:535-7.
- 256.- Graus F, Pou A, Kanterewicz E, Anderson NE. Sensory neuronopathy and Sjögren's syndrome: clinical and immunologic study of two patients. *Neurology*. 1988;38:1637-9.
- 257.- Font J, Ramos-Casals M, de la Red G, Pou A, Casanova A, García-Carrasco M, et al. Pure sensory neuropathy in primary Sjögren's syndrome. Longterm prospective followup and review of the literature. *J Rheumatol*. 2003;30:1552-7.
- 258.- Sène D, Jallouli M, Lefaucheur JP, Saadoun D, Costedoat-Chalumeau N, Maisonobe T, et al. Peripheral neuropathies associated with primary Sjögren syndrome: immunologic profiles of nonataxic sensory neuropathy and sensorimotor neuropathy. *Medicine (Baltimore)*. 2011;90:133-8.
- 259.- Seror R, Ravaud P, Bowman SJ, Baron G, Tzioufas A, Theander E, et al; EULAR Sjögren's Task Force. EULAR Sjogren's syndrome disease activity index:

-
- development of a consensus systemic disease activity index for primary Sjogren's syndrome. *Ann Rheum Dis*. 2010;69:1103-9.
- 260.- Martyn CN, Hughes RA. Epidemiology of peripheral neuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1997;62:310-8.
- 261.- Valls-Sole J, Graus F, Font J, Pou A, Tolosa ES. Normal proprioceptive trigeminal afferents in patients with Sjögren's syndrome and sensory neuronopathy. *Ann Neurol*. 1990;28:786-90.
- 262.- Takahashi Y, Takata T, Hoshino M, Sakurai M, Kanazawa I. Benefit of IVIG for long-standing ataxic sensory neuronopathy with Sjögren's syndrome. *Neurology* 2003;60:503–5.
- 263.- Rist, Jérémie Sellam, Eric Hachulla et al. Experience of Intravenous Immunoglobulin Therapy in Neuropathy Associated With Primary Sjögren's Syndrome: A National Multicentric Retrospective Study. *Arthritis Care Res* 2011;63:1339–1344
- 264.- Ramos-Casals M, García-Hernández FJ, de Ramón E, Callejas JL, Martínez-Berriotxo A, Pallarés L, et al; BIOGEAS Study Group. Off-label use of rituximab in 196 patients with severe, refractory systemic autoimmune diseases. *Clin Exp Rheumatol*. 2010;28:468-76.
- 265.- Botez SA, Herrmann DN. Prolonged remission of a demyelinating neuropathy in a patient with lymphoma and Sjögren's syndrome after Rituximab therapy. *J Clin Neuromuscul Dis*. 2010;11:127-31.
- 266.- Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, Bové A, Sisó-Almirall A. Sjögren syndrome: Beyond sicca involvement. In "Autoimmune Diseases: Acute and Complex Situations", Eds. Khamashta MA, Ramos-Casals M; Editorial Springer-Verlag, London 2011, pp 45-66.

-
- 267.- Grant IA, Hunder GG, Homburger HA, Dyck PJ. Peripheral neuropathy associated with sicca complex. *Neurology*. 1997;48:855-62.
- 268.- Mori K, Iijima M, Koike H, Hattori N, Tanaka F, Watanabe H, Katsuno M, Fujita A, Aiba I, Ogata A, Saito T, Asakura K, Yoshida M, Hirayama M, Sobue G. The wide spectrum of clinical manifestations in Sjögren's syndrome-associated neuropathy. *Brain*. 2005;128:2518-34.
- 269.- Chai J, Herrmann DN, Stanton M, Barbano RL, Logigian EL. Painful small-fiber neuropathy in Sjogren syndrome. *Neurology*. 2005;65:925-927.
- 270.- Moutsopoulos HM, Zerva LV. Anti-Ro (SSA)/La (SSB) antibodies and Sjogren's syndrome. *Clin Rheumatol*. 1990;9:123-130.
- 271.- Vitali C, Bombardieri S, Jonsson R, Moutsopoulos HM, Alexander EL, Carsons SE, Daniels TE, Fox PC, Fox RI, Kassan SS, Pillemer SR, Talal N, Weisman MH. Classification criteria for Sjogren's syndrome: a revised version of the European criteria proposed by the American-European Consensus Group. *Ann Rheum Dis*. 2002;61: 554-558.
- 272.- Manuel Ramos-Casals, Pilar Brito-Zerón, Antoni Sisó, Xavier Bosch, Athanasios G. Tzioufas. Topical and Systemic Medications for the Treatment of Primary Sjögren Syndrome. *Nat Rev Rheumatol*. 2012;8:399-411.
- 273.- Fox RI. Sjögren's syndrome. *Lancet*. 2005;366:321-31
- 274.- Kassan SS, Moutsopoulos HM. Clinical manifestations and early diagnosis of Sjögren syndrome. *Arch Intern Med*. 2004;164:1275-84.
- 275.- Ramos-Casals M, Tzioufas AG, Stone JH, Sisó A, Bosch X. Treatment of primary Sjögren syndrome: a systematic review. *JAMA*. 2010;304:452-60.

-
- 276.- Cummins MJ, Papas A, Kammer GM, Fox PC. Treatment of primary Sjögren's syndrome with low-dose human interferon alfa administered by the oromucosal route: combined phase III results. *Arthritis Rheum.* 2003;49:585-93.
- 277.- Shiozawa S, Tanaka Y, Shiozawa K. Single-blinded controlled trial of low-dose oral IFN-alpha for the treatment of xerostomia in patients with Sjögren's syndrome. *J Interferon Cytokine Res.* 1998;18:255-62.
- 278.- Khurshudian AV. A pilot study to test the efficacy of oral administration of interferon-alpha lozenges to patients with Sjögren's syndrome. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2003;95:38-44.
- 279.- Ferraccioli GF, Salaffi F, De Vita S, et al. Interferon alpha-2 (IFN alpha 2) increases lacrimal and salivary function in Sjögren's syndrome patients. Preliminary results of an open pilot trial versus OH-chloroquine. *Clin Exp Rheumatol.* 1996;14:367-71.
- 280.- Seror R, Sordet C, Guillevin L, et al. Tolerance and efficacy of rituximab and changes in serum B cell biomarkers in patients with systemic complications of primary Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis.* 2007;66:351-7.
- 281.- Gottenberg JE, Guillevin L, Lambotte O, Combe B, Allanore Y, Cantagrel A, Larroche C, Soubrier M, Bouillet L, Dougados M, Fain O, Farge D, Kyndt X, Lortholary O, Masson C, Moura B, Remy P, Thomas T, Wendling D, Anaya JM, Sibilia J, Mariette X; Club Rheumatismes et Inflammation (CRI). Tolerance and short term efficacy of rituximab in 43 patients with systemic autoimmune diseases. *Ann Rheum Dis.* 2005;64:913-20.
- 282.- Voulgarelis M, Giannouli S, Tzioufas AG, Moutsopoulos HM. Long term remission of Sjögren's syndrome associated aggressive B cell non-Hodgkin's lymphomas

-
- following combined B cell depletion therapy and CHOP (cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisone). *Ann Rheum Dis*. 2006;65:1033-7.
- 283.- Mekinian A, P Ravaud, P Y Hatron, et al. Efficacy of rituximab in primary Sjögren's syndrome with peripheral nervous system involvement: results from the AIR registry. *Ann Rheum Dis*. 2012;71:84-7.
- 284.- Engel P, Gómez-Puerta JA, Ramos-Casals M, Lozano F, Bosch X. Therapeutic targeting of B cells for rheumatic autoimmune diseases. *Pharmacol Rev*. 2011;63:127-56.
- 285.- Mavragani CP, Kassan SS. Classic immunosuppressive and immunomodulatory drugs. Eds: Ramos-Casals M, Stone J, Moutsopoulos HM. *Sjögren's syndrome. Diagnosis and Therapeutics*. Edit. Springer-Verlag, Berlin, 2012; pp. 565-570.
- 286.- Koller H, Kieseier BC, Jander S, Hartung HP. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *N Engl J Med*; 352:1343–56.
- 287.- Dalakas MC, Quarles RH, Farrer RG, Dambrosia J, Soueidan S, Stein DP, et al. A controlled study of intravenous immunoglobulin in demyelinating neuropathy with IgM gammopathy. *Ann Neurol* 1996;40:792–5.
- 288.- Molina JA, Benito-Leon J, Bermejo F, Jimenez-Jimenez FJ, Olivan J. Intravenous immunoglobulin therapy in sensory neuropathy associated with Sjögren's syndrome [letter]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996;60:699.
- 289.- Morozumi S, Kawagashira Y, Iijima M, Koike H, Hattori N, Katsuno M, et al. Intravenous immunoglobulin treatment for painful sensory neuropathy associated with Sjögren's syndrome. *J Neurol Sci* 2009;279:57–61.
- 290.- Kizawa M, Mori K, Lihima M, Koike H, Nattori N, Sobue G. Intravenous immunoglobulin treatment in painful sensory neuropathy without sensory ataxia associated with Sjögren's syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006;77:967–9.

-
- 291.- Terrier B , Lacroix C, Guillevin L, et al. Diagnostic and prognostic relevance of neuromuscular biopsy in primary Sjögren's syndrome-related neuropathy. *Arthritis Rheum* 2007;57:1520–9 .
- 292.- Meijer J M, 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;62:960–8 .
- 293.- Voulgarelis M , Giannouli S, Tzioufas AG, et al. Long term remission of Sjögren's syndrome associated aggressive B cell non-Hodgkin's lymphomas following combined B cell depletion therapy and CHOP (cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisone). *Ann Rheum Dis* 2006;65:1033–7.
- 294.- Terrier B , Launay D, Kaplanski G, et al. Safety and efficacy of rituximab in nonviral cryoglobulinemia vasculitis: data from the French Autoimmunity and Rituximab registry. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2010;62:1787–95.
- 295.- Gorson K C, Natarajan N, Ropper AH, et al. Rituximab treatment in patients with IVIg-dependent immune polyneuropathy: a prospective pilot trial. *Muscle Nerve* 2007;35:66–9.
- 296.- Van Oers MH, Van Glabbeke M, Giurgea L, et al. Rituximab maintenance treatment of relapsed/resistant follicular non-Hodgkin's lymphoma: long-term outcome of the EORTC 20981 phase III randomized intergroup study. *J Clin Oncol* 2010;28:2853–8.
- 297.- Rhee EP, Laliberte KA, Niles JL. Rituximab as maintenance therapy for anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5:1394–400.

-
- 298.- Valesini G, Priori R, Bavoillot D, Osborn J, Danieli MG, Del Papa N, et al. Differential risk of non-Hodgkin's lymphoma in Italian patients with primary Sjögren's syndrome. *J Rheumatol*. 1997;24:2376-80.
- 299.- Brito-Zerón P, Ramos-Casals M, Bove A, Sentis J, Font J. Predicting adverse outcomes in primary Sjögren's syndrome: identification of prognostic factors. *Rheumatology*. 2007;46:1359-62.
- 300.- Pertovaara M, Pukkala E, Laippala P, Miettinen A, Pasternack A. A longitudinal cohort study of Finnish patients with primary Sjögren's syndrome: clinical, immunological and epidemiological aspects. *Ann Rheum Dis*. 2001;60:467-72.
- 301.- Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, Yagüe J, Akasbi M, Bautista R, Ruano M, et al. Hypocomplementaemia as an immunological marker of morbidity and mortality in patients with primary Sjögren syndrome. *Rheumatology*. 2005;44:89-94.
- 302.- Pittock SJ, Lennon VA, De Seze J, Vermersch P, Homburger HA, Wingerchuk DM, et al. Neuromyelitis optica and non-organ-specific autoimmunity. *Arch Neurol*. 2008;65:78–83.
- 303.- Linardaki G, Skopouli FN, Koufos C, Moutsopoulos HM. Subclinical multisystemic autoimmunity presenting as a progressive myelopathy. *Lupus*. 1997;6:675-7.
- 304.- Barkhof F, Filippi M, Miller DH, et al. Comparison of MRI criteria at first presentation to predict conversion to clinically definite multiple sclerosis. *Brain* 1997;120:2059–69.
- 305.- McDonald WI, Compston A, Edan G, et al. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2001;50:121–7.
- 306.- Handbook of multiple sclerosis. Third Edition. Ed Stuart D Cook. Marcel Dekker, Inc. 2001. New York.

-
- 307.- Seror R, Ravaud P, Bowman SJ, et al. EULAR Sjögren's Syndrome disease activity index: development of a consensus systemic disease activity index for primary Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis* 2010;69:1103–1109.
- 308.- Birnbaum J. Peripheral Nervous System manifestations of Sjögren Syndrome. Clinical patterns, diagnostic paradigms, etiopathogenesis and therapeutic strategies. *The Neurologist* 2010;16:287-297.
- 309.- Birnbaum J. Peripheral neuropathy is an uncommon cause of neuropathic symptoms in Sjögren's patients. *Arthritis Rheum.* 2009;60:506.
- 310.- Mekinian A, Ravaud P, Llorche C et al. Rituximab in central nervous system manifestations of patients with primary Sjögren's syndrome: results from the AIR registry. *Clin Exp Rheumatol* 2012;30:208-12.