



Revisión

Afección pancreática en el síndrome de sjögren

Gabriela Hernández-Molina* y Martha L. Michel-Peregrina

Departamento de Inmunología y Reumatología, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, Ciudad de México, México

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 20 de abril de 2010

Aceptado el 20 de julio de 2010

Palabras clave:

Síndrome de Sjögren

Páncreas exocrino

R E S U M E N

El síndrome de Sjögren (SS) es una enfermedad autoinmunitaria que afecta principalmente a las glándulas exocrinas, aunque puede ocasionar también manifestaciones extraglandulares. Dada la similitud anatómica, fisiológica y patológica del páncreas y las glándulas salivales, se ha descrito que el páncreas no está exento del daño producido por el síndrome de Sjögren. Por esta similitud, algunos autores han estudiado la influencia del SS en el páncreas analizando los cambios histopatológicos, evaluando la función pancreática endocrina y exocrina (medición de enzimas pancreáticas séricas, prueba de excreción de ácido N-benzoil-L-tirosil-para-aminobenzoico, medición de elastasa, lipasa o tripsina), por la detección de anticuerpos específicos para páncreas (Ac. anticonductos), o mediante la realización de colangiopancreatografía endoscópica retrógrada o estudios de imagen no invasivos (tomografía computarizada y ultrasonido). En el presente trabajo revisamos la literatura científica en relación con la prevalencia y el grado de afección pancreática en SS y discutimos sobre el diagnóstico diferencial con el síndrome linfoproliferativo multiorgánico.

© 2010 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Sjögren's syndrome and pancreatic affection

A B S T R A C T

Sjögren's syndrome (SS) is an autoimmune disorder affecting primarily the exocrine glands, leading to keratoconjunctivitis sicca (KCS) and xerostomia, but that can also include extraglandular features¹. Due the anatomical, physiological and pathological similarity between the pancreas and the salivary glands, it has been described that the pancreas it is not exempt from the damage produced by this syndrome. Some authors have assessed pancreatic involvement of SS by analyzing the histopathological changes, evaluating the pancreatic endocrine and exocrine function (serum pancreatic enzymes, elastase, lipase or trypsin determinations, N-benzoyl-L-tyrosyl-para-aminobenzoic acid excretion test, etc), searching specific pancreatic antibodies (antiductal) or performing endoscopic retrograde colangiopancreatography or noninvasive imaging studies such as computed tomography or ultrasound. Herein we review the literature regarding the prevalence and type of pancreatic involvement in the SS and we discuss the differential diagnosis with multiorgan Lymphoproliferative Syndrome.

© 2010 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Keywords:

Sjögren's Syndrome

Exocrine pancreas

El síndrome de Sjögren (SS) es una enfermedad autoinmunitaria que involucra a glándulas exocrinas y cuyo espectro clínico también puede incluir manifestaciones extraglandulares¹. Afecta principalmente a glándulas salivales y lacrimales, y lleva a la aparición de queratoconjunctivitis sicca y xerostomía debida a infiltración focal linfocítica². Se considera SS primario (SSP) cuando las manifestaciones clínicas ocurren en forma aislada y secundario (SS secundario) cuando se asocian a otra enfermedad autoinmunitaria³. Dentro de las manifestaciones de este síndrome también se ha descrito

afección del tracto gastrointestinal^{4,5}. Al ser el páncreas en parte una glándula exocrina, no está exenta de estar afectada en estos pacientes, por lo que en el presente trabajo revisamos la literatura científica con respecto a la afección pancreática en el SS.

Presentación clínica

Las manifestaciones pancreáticas en los pacientes con SSP son diversas. Así, por ejemplo, en la serie más grande de pacientes con SSP (1.010 pacientes), se encontró una prevalencia de pancreatitis aguda de cualquier etiología del 0,5%². Por otra parte, se sabe de la coexistencia de SSP con pancreatitis autoinmunitaria, fibrosis retroperitoneal y colangitis esclerosante⁶⁻⁸, aunque se desconoce

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: gabyhm@yahoo.com (G. Hernández-Molina).

su prevalencia ya que en la literatura científica sólo existen reportes de casos. Asimismo, no hay información sobre la frecuencia de pancreatitis crónica en estos pacientes. En nuestra institución, un centro de tercer nivel de referencia de pacientes con enfermedades reumatológicas, al evaluar los expedientes clínicos de 97 pacientes con SSP encontró que 3 (3%) pacientes cursaron con pancreatitis autoinmunitaria, de los cuales 2 sujetos evolucionaron a pancreatitis crónica (datos no publicados).

En cuanto al momento de presentación de ambas patologías (pancreatitis autoinmunitaria y SS), en varios de los casos publicados en la literatura científica el diagnóstico de SS se estableció tras el de la patología autoinmunitaria gastrointestinal. Sin embargo, realmente se desconoce si los pacientes presentaban sintomatología sicca previa ya que no fueron evaluados intencionalmente en relación con ella. Algunos otros reportes han descrito presentación simultánea de ambas patologías autoinmunitarias⁷.

Otra presentación de afección pancreática, aunque descrita de forma infrecuente en estos pacientes, es la presencia de pseudotumor pancreático⁹. En estos casos, ante la presencia de una masa pancreática, se sospecha inicialmente de neoplasia maligna pancreática. Sin embargo, tras la resección de la pieza quirúrgica se documenta infiltración de las células mononucleares, linfocitos y células plasmáticas, así como atrofia glandular y fibrosis.

Anticuerpos antiductales

Por la semejanza del páncreas con otras glándulas exocrinas (glándula salival) y el conducto biliar y túbulo distal renal, se ha estudiado la presencia de anticuerpos contra antígenos de células ductales en pacientes con SSP, pancreatitis crónica autoinmunitaria y en pacientes con ambas entidades¹⁰⁻¹². Ludwig et al¹¹ demostraron la presencia de anticuerpos contra células epiteliales de conductos salivales en un estudio que incluyó a 12 pacientes con SS y 31 con artritis reumatoide. Los autores encontraron positividad para estos anticuerpos en el 41% de los pacientes con SS y en el 33% de los pacientes con artritis reumatoide. No se detectó la presencia de estos anticuerpos en un grupo control. Todos los sueros que fueron positivos para este anticuerpo presentaron una reacción de inmunofluorescencia positiva intra e interlobular para células del conducto pancreático humano y de mono. Estos sueros también presentaron tinciones positivas en tejido parotídeo, submandibular y lacrimal de controles sanos y de tejido extraído de monos, lo que sugiere la presencia de un antígeno común en los órganos estudiados. En este mismo contexto, otro grupo de estudio¹⁰ reportó la presencia de un anticuerpo monoclonal que reconocía a un antígeno expresado en células ductales de páncreas, glándula salivar, conducto biliar y túbulo renal distal en pacientes con SSP, SS asociado a pancreatitis crónica y en pacientes con pancreatitis crónica idiopática. Este anticuerpo no se encontró en pacientes con pancreatitis crónica de otras etiologías, como alcohólica o por litiasis. Estos hallazgos nuevamente sugirieron que un anticuerpo puede dirigirse contra un antígeno común en células ductales¹⁰. Incluso se propuso el término "síndrome de glándula seca" o "exocrinopatía autoinmunitaria" para englobar a los pacientes con positividad para dicho anticuerpo independientemente del órgano afectado¹³.

Enzimas pancreáticas

En cuanto al comportamiento de las enzimas pancreáticas en pacientes con SS, existen también algunos estudios. Por ejemplo, en un trabajo donde se incluyó a 25 pacientes con SSP; el 24% presentó hiperamilasemia de isotipo P y S, probablemente indicadores de un proceso inflamatorio subclínico leve¹⁴. También se han documentado mayores valores de tripsinógeno en estos pacientes¹⁵, por lo que, al ser la elevación de las enzimas pancreáticas un hallazgo

frecuente, se ha recomendado el seguimiento de sus valores en pacientes con SS para poder identificar daño en fases tempranas; la más específica es el valor de tripsina¹⁵. Ostuni et al¹⁵ también encontraron relación entre los valores de amilasa total y de isoamilasa pancreática con los valores séricos de β_2 -microglobulina y correlacionaron la isoamilasa pancreática con la presencia de anomalías en la gammagrafía de glándulas salivales.

Histopatología

En estudios post mortem de pacientes con SSP en quienes no se tenía documentado previamente un problema pancreático, se han descrito cambios morfológicos pancreáticos. Dentro de estos cambios se han encontrado grados moderados de pancreatitis crónica, atrofia, reemplazo del tejido pancreático por tejido conectivo vascular e infiltración linfocítica¹⁶⁻¹⁸. En un reporte de 3 autopsias de pacientes con SSP en quienes se sabía que cursaban con disfunción pancreática, los hallazgos histopatológicos fueron similares a los de los casos descritos previamente en pacientes asintomáticos¹⁹.

Asimismo, en biopsias de pacientes con pancreatitis autoinmunitaria se han encontrado hallazgos semejantes a los descritos en glándula salival de pacientes con sialodentitis autoinmunitaria²⁰.

Imagenología del páncreas

Son pocos los estudios en los que se ha evaluado el páncreas en pacientes en general con enfermedades autoinmunitarias por medio de métodos de imagen. Sahani et al²¹ realizaron un estudio donde se evaluó por tomografía computarizada (TC) previa a tratamiento esteroideo pacientes con pancreatitis autoinmunitaria (4 de ellos con otras enfermedades autoinmunitarias, incluido el SS). La TC mostró inflamación pancreática difusa con pérdida de lobulillaridad en la mayoría de los pacientes. Por otra parte, en una serie de pacientes con pancreatitis crónica y SS se documentó la presencia, en el 90% de los casos, de un aumento del tamaño pancreático en una evaluación por TC o por ultrasonido²².

Al evaluar por colangiografía pancreática retrógrada (CPRE) a un grupo de 20 pacientes con SS, se encontraron anomalías localizadas en el conducto pancreático en el 27% de los pacientes, aunque estas alteraciones fueron leves en las ramas del conducto pancreático y ausentes en el conducto pancreático principal²³. Contrariamente, en un estudio donde se incluyó un grupo de pacientes con SS y elevación de enzimas pancreáticas, ninguno de ellos mostró alguna alteración en la morfología del páncreas por TC¹⁵.

Recientemente, al evaluar a 12 pacientes asintomáticos con SSP por colangiorresonancia magnética, se documentó que 3 de ellos mostraron cambios morfológicos del conducto pancreático y en 2 de ellos se evidenciaron alteraciones sugerentes de pancreatitis crónica²⁴.

Función pancreática

Función exocrina

Dada a la similitud anatómica, fisiológica y patológica entre la glándula salival y la pancreática, se ha postulado que es probable que la función pancreática también se encuentre alterada en pacientes con SS. Sin embargo, la presencia de síntomas de insuficiencia pancreática raramente son documentados, por lo que se sugiere que en estos pacientes, en caso de cursar con disfunción pancreática, ésta es leve.

A este respecto, diversos autores^{15,16,19,20,23-30} han estudiado a pacientes con SS, ya sea primario o secundario (asociado a artritis reumatoide), utilizando diferentes pruebas diagnósticas: estimulación con secretina y cuantificación por medio de CPRE

Tabla 1
Estudios de función exocrina en síndrome de Sjögren

Autor	Prueba	Población	Hallazgo
Fenster et al ¹⁶ , 1964	Estimulación con secretina	n = 11 SS n = 8 controles	< volumen duodenal en SS frente a controles En 3 pacientes SS se consideró la prueba anormal, todos asintomáticos
Hradsky et al ²⁶ , 1967 Dreling et al ²⁵ , 1976 Gobelet et al ²⁹ , 1983	Estimulación pancreozimina Estimulación con secretina BT-PABA	n = 2 pancreatitis crónica n = 20 SSP n = 23 SSP n = 16 SS	90% alteración en la prueba Insuficiencia pancreática en el 48% de los pacientes Alteraciones en BT-PABA en el 37,5% pacientes SS, el 35% AR y el 0% controles > valor tripsinógeno en pacientes con AR
Lankishc et al ²⁸ , 1988 Coll et al ¹⁹ , 1989	Medición de tripsinógeno Estimulación pancreozimina BT-PABA	n = 20 AR n = 10 controles n = 11 SSP n = 9 SSP	El 27% anormalidad leve El 63% alteraciones en alguna prueba. Sin diferencias entre SSP y secundario El 21% < BT-PABA y > tripsina El 42% BT-PABA normal y > tripsina < función pancreática asociada a mayor duración de enfermedad
Nelly et al ³⁰ , 1993 Nichimori et al ²³ , 1995	Prueba de BTP Tripsina sérica BT- PABA	12 SSP con dolor abdominal/diarrea 12 SSP asintomáticos n = 20 SSP	2 pacientes cursaron con esteatorrea Sin alteraciones en la prueba > nivel tripsina en sintomáticos 50% SSP, 35% CBP y 36% ambas entidades presentaron aumento de al menos una enzima pancreática
	Medición de elastasa, lipasa y tripsina CPRE	n = 17 CBP n = 11 SSP + CBP	< excreción BT-PABA en 18% SSP, 25% CBP Cambios mínimos en conducto pancreático en 27% SSP, 22% CBP y 75% ambas. 6 pacientes con SS dolor abdominal leve intermitente
Ostuni et al ¹⁵ , 1996	Enzimas pancreáticas Anticuerpos antiductales TC	n = 77 SSP n = 70 controles	Todos negativos a Ac. antiductales > nivel de enzimas pancreáticas en SSP frente a control En SSP: 35,1% elevación tripsina, 26% > isoamilasa pancreática, 20% amilasa total TC normal (se realizó en 20 pacientes. 29% pacientes con dolor abdominal intermitente
D'Ambrosi et al ²⁷ , 1997 Afzelius et al ²⁴ , 2010	Estimulación con secretina y caerulina Prueba secretina por colangiorresonancia	n = 11 SSP n = 11 AR + SS n = 12 SSP	54% SSP y 27,2% AR + SS tenían < volumen duodenal, concentración de bicarbonato y de tripsina 25% alteración morfológica. 2 pacientes con cambios de pancreatitis crónica 20% disminución leve función exocrina. Un paciente cursó con diarrea y 4 con dolor abdominal leve no frecuente

BTP: prueba de tripéptido-benzoil; BT-PABA: ácido n-benzoil-L-tirosil-para-aminobenzoico; CBP: cirrosis biliar primaria; CPRE: pancreatografía retrógrada endoscópica; TC: tomografía computarizada; SS: síndrome de Sjögren; SSP: SS primario.

del volumen de secreción duodenal con o sin medición de concentración de bicarbonato^{16,25-28}, determinación de grasa en heces¹⁶, prueba de excreción de ácido N-benzoil-L-tirosil para-aminobenzoico (PABA)^{18,29,30} y medición de elastasa, lipasa, o tripsina^{15,23} (tabla 1).

Cabe mencionar que la prueba de estimulación con secretina es la prueba de elección para la detección de insuficiencia pancreática exocrina. Consiste en la recolección del jugo duodenal y/o el jugo pancreático por medio de CPRE posterior a la estimulación con secretina. Al tratarse de un procedimiento invasivo, técnicamente difícil y no libre de complicaciones, se han buscado otras alternativas como la medición de elastasa fecal, determinación de lipasa, quimiotripsina, prueba de pancreolauril, prueba de bentiromida, excreción de PABA. Desafortunadamente, los resultados de estas pruebas son variables y no debemos olvidar que, en general, son básicamente útiles para detectar casos de disfunción pancreática avanzada³¹.

Los estudios de función pancreática en SS mencionados anteriormente (tabla 1) han mostrado resultados variables y a veces contradictorios; así, por ejemplo, se ha encontrado ausencia de afección en la función exocrina pancreática¹⁶, afección mínima^{23,24,28} o afección hasta en un 50% de los pacientes^{19,25,27}. Asimismo, tienen como factores limitantes haber incluido un número pequeño de pacientes y en algunos de ellos haber utilizado pruebas alternativas a la prueba de estimulación de secretina, por lo que su sensibilidad y/o especificidad varía³¹.

Con la intención de evaluar la morfología y la funcionalidad pancreática en un mismo estudio, recientemente ha sido posible integrar estudios de imagen (ultrasonido o colangiorresonancia magnética) a la prueba de estimulación con secretina. Hasta el momento, un solo estudio ha empleado este método (prueba de secretina por colangiorresonancia) en la evaluación de pacientes con SSP. Al estudiar a 12 pacientes con SSP se encontró que el 25% presentaba anomalías en la morfología pancreática y 2 pacientes cambios semejantes a los descritos en casos de pancreatitis crónica. El 80% de los pacientes presentaron función exocrina normal y el 100% llenados duodenales normales²⁴.

Sin embargo, no hay que olvidar que la correlación entre disfunción estructural por imagen y funcional es pobre en pacientes con insuficiencia pancreática de diversas etiologías, ya que pacientes con gran insuficiencia exocrina pueden tener páncreas estructuralmente normal y viceversa. Estas discrepancias oscilan alrededor del 12-29%³².

Función endocrina

Se sabe que el modelo de ratón no obeso para diabetes mellitus tipo 1 (DM1) también cursa con la presencia de sialodentitis a los 4-6 meses de edad. La deficiencia de E2f1, regulador de la proliferación, diferenciación y apoptosis de linfocitos T, induce la presentación temprana de diabetes y SS en este modelo animal³³. Sin embargo,

Tabla 2
Diferencias entre el síndrome de Sjögren primario y la enfermedad de Mikulicz

	Síndrome de Sjögren	Enfermedad de Mikulicz
Sexo	Principalmente femenino	Ambos sexos
Síntomas	Xerostomía y xeroftalmia	Poca sintomatología
Anti-Ro y anti-La	Generalmente presentes	Ausentes
Valores séricos de IgG4	Normales	Muy elevados
Respuesta a esteroides	Moderada	Mejor que en Sjögren
Biopsia	Infiltrado nodular de predominio linfocítico sin o poca presencia de células IgG4	Infiltrados de células plasmáticas IgG4+

aunque teóricamente la coexistencia de SS con DM1 en humanos es factible, sólo existen reportes de casos³⁴.

Por otra parte, en cuanto a la frecuencia de DM2 en pacientes con SSP, se ha descrito que es mayor que en controles pareados por edad. Al comparar a pacientes con SSP y DM frente a pacientes con SSP sin DM, se encontró que los pacientes diabéticos tienen mayor uso de esteroides y menor uso de antipalúdicos³⁵. Recientemente, un estudio evaluó a 12 pacientes con SSP con la prueba de tolerancia oral a la glucosa; 3 de ellos mostraron intolerancia a carbohidratos y uno DM2. Sin embargo, estos hallazgos se asociaron más a la presencia de un índice de masa elevado que a la propia patología autoinmunitaria²⁴.

Enfermedad de Mikulicz y síndrome linfoproliferativo multiorgánico IgG4

La enfermedad de Mikulicz se define como la inflamación simétrica, bilateral, no dolorosa e idiopática de las glándulas lacrimales, parótidas y submandibulares. Esta entidad se ha considerado tradicionalmente como un subtipo del SS; sin embargo, se han descrito algunas diferencias entre ambas patologías³⁶ (tabla 2). Una de las principales diferencias es la presencia de valores séricos elevados de IgG4 e infiltrados de células plasmáticas y monocitos IgG4+ en biopsias de la glándula en la enfermedad de Mikulicz³⁶.

Por otra parte, ya que la elevación de IgG4 también ha sido reconocida en alrededor del 70% de los pacientes con pancreatitis autoinmunitaria, que la presencia de infiltrados de células plasmáticas IgG4+ son parte de los criterios diagnósticos de esta patología, y que el uso de esteroides es el tratamiento en esta entidad; se ha considerado que la pancreatitis autoinmunitaria y la enfermedad de Mikulicz están relacionadas^{37,38}.

Actualmente, se ha propuesto una nueva entidad para englobar a las patologías en las que se ha documentado elevación en los valores séricos de IgG4 e infiltración de células plasmáticas y monocitos IgG4+ en los órganos afectados. Esta entidad se conoce como el síndrome linfoproliferativo multiorgánico IgG4 y puede afectar a un solo órgano o de forma multisistémica, y los órganos más frecuentemente involucrados son el páncreas, el tracto biliar, el hígado, los riñones, el pulmón, la aorta y las glándulas exocrinas, etc.³⁸.

Ante la introducción de este nuevo concepto, es probable que algunos de los pacientes descritos previamente en la literatura científica, en quienes coexiste el SS con otra patología autoinmunitaria (pancreatitis, colangitis, tiroiditis, etc.), sean casos de síndrome de IgG4.

Conclusiones

A pesar de que el páncreas es una glándula con gran semejanza con las glándulas salivales, la afección clínica pancreática es una de las manifestaciones más infrecuentes del SS. Los estudios al

respecto son pocos y la mayoría de ellos se realizaron hace más de dos décadas y con resultados contradictorios por diferir en su metodología y haber incluido un pequeño número de pacientes. Los hallazgos más frecuentemente encontrados fueron alteraciones de las enzimas pancreáticas y disfunción exocrina pancreática; sin embargo, ésta es leve y, por lo tanto, subclínica. Estas alteraciones no se han podido correlacionar a cambios morfológicos o por imagen. Por otra parte, la afectación endocrina pancreática se ha atribuido más a factores externos que a la propia patología autoinmunitaria. También se han identificado anticuerpos comunes que reconocen al páncreas y a las glándulas salivales; sin embargo, la detección de estos anticuerpos no se ha generalizado en la práctica clínica.

Finalmente, se ha resaltado la relación que existe entre la pancreatitis autoinmunitaria y la enfermedad de Mikulicz, englobando a ambas patologías en una nueva entidad: el síndrome linfoproliferativo multiorgánico IgG4, por lo que este nuevo concepto obliga a considerar la idea de que la coexistencia de pancreatitis autoinmunitaria en pacientes con SS es, en realidad, una misma entidad.

Conflicto de intereses

Los autores no tienen ningún conflicto de interés que declarar.

Bibliografía

- Ramos-Casals M, Font J. Primary Sjögren's Syndrome: current and emergent aetiopathogenic concepts. *Rheumatology*. 2005;44:1354-67.
- Ramos-Casals M, Solans R, Rosas J, Camps M, Gil A, Del Pino-Montes J, et al. Primary Sjögren syndrome in Spain. Clinical and immunologic expression in 1010 patients. *Medicine*. 2008;87:210-9.
- Fox R, Howell F, Bone R, Michelson P. Primary Sjögren Syndrome: clinical and immunopathologic features. *Semin Arthritis Rheum*. 1984;14:77-105.
- Sheik S, Shaw-Stiffel T. The gastrointestinal manifestations of Sjögren's syndrome. *AJG*. 1995;90:9-14.
- Constantopoulos S, Tsianos V, Moutsopoulos H. Pulmonary and gastrointestinal manifestations of Sjögren's syndrome. *Rheum Dis Clin Nort*. 1992;18:617-35.
- Fukui T, Okazaki K, Yoshizawa H, Ohashi S, Tamaki H, Kawasaki K, et al. A case of autoimmune pancreatitis associated with sclerosing cholangitis, retroperitoneal fibrosis and Sjögren's syndrome. *Pancreatol*. 2005;5:86-9.
- Ohara H, Nakazawa T, Sano H, Ando T, Okamoto T, Takada H, et al. Systemic extrapancreatic lesions associated with autoimmune pancreatitis. *Pancreas*. 2005;31:232-7.
- Pickartz T, Pickartz H, Lochs H, Ockenga J. Overlap syndrome of autoimmune pancreatitis and cholangitis associated with secondary Sjögren's syndrome. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2004;16:1295-9.
- Eckstein R, Hollings R, Martin P, Katelaris C. Pancreatic pseudotumor arising in association with Sjögren's syndrome. *Pathology*. 1995;27:284-8.
- Nishimori I, Okazaki K, Yamamoto Y, Morita M, Tamura S, Yamamoto Y. Specific cellular immune responses to pancreatic antigen in chronic pancreatitis and Sjögren's syndrome. *J Clin Immunol*. 1993;13:265-71.
- Ludwig H, Swcherthner G, Scherak O, Kolarz G. Antibodies to pancreatic duct cells in Sjögren's syndrome and rheumatoid arthritis. *Gut*. 1977;18:311-5.
- Nishimori I, Okazaki K, Yamamoto Y, Morita M, Tamura S, Yamamoto Y. Sensitization against pancreatic antigen in Sjögren syndrome and chronic pancreatitis. *Digestion*. 1992;51:71-4.
- Sundkvist G, Lindahl G, Koskinen P, Bolinder J. Pancreatic autoantibodies and pancreatic function in Sjögren's syndrome. *Int J Pancreatol*. 1991;8:141-9.
- Tsianos EB, Tzioufas A, Kita M, Tsolas O, Moutsopoulos H. Serum isoamylases in patients with autoimmune rheumatic diseases. *Clin Exp Rheumatol*. 1984;2:235.
- Ostuni PA, Gazzetto G, Chieco-Bianchi F, Riga B, Plebani M, Betterle C, et al. Pancreatic exocrine involvement in primary Sjögren's syndrome. *Scand J Rheumatol*. 1996;25:47-51.
- Fenster F, Buchanan W, Laster L, Bunim J. Studies of pancreatic function in Sjögren's syndrome. *Annals Intern Med*. 1964;61:498-508.
- Szanto L, Farkas K, Gyulai E. On Sjögren disease. *Rheumatism*. 1957;13:60-3.
- Bucher UG, Reid L. Sjögren's syndrome: report of a fatal case with pulmonary and renal lesions. *Br J Dis Chest*. 1959;53:237-52.
- Coll J, Navarro S, Tomas R, Elena M, Martinez E. Exocrine pancreatic function in Sjögren's syndrome. *Arch Intern Med*. 1989;149:848-52.
- Kawaguchi K, Koike M, Tsuruta K, Okamoto A, Tabata I, Fujita N. Lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis with cholangitis: A variant of primary sclerosing cholangitis extensively involving pancreas. *Hum Pathol*. 1991;14:14-5.
- Sahani D, Sainani N, Deshpande V, Shaikh M, Frinkelberg D, Fernández-del Castillo. Autoimmune pancreatitis: disease evolution, staging, response

- assessment, and CT features that predict response to corticosteroid therapy. *Radiology.* 2009;250:118–29.
22. Hayakawa T, Naruse S, Kitagawa M, Kondo T. Clinical aspects of autoimmune pancreatitis in Sjögren's syndrome. *JOP.* 2001;2:88–92.
 23. Nishimori I, Morita M, Kino J, Onodera J, Nakazawa Y, Okazaki K, et al. Pancreatic involvement in patients with Sjögren's syndrome and primary biliary cirrhosis. *Int J Pancreatol.* 1995;1:47–54.
 24. Afzelius P, Fellentin E, Larsen S, Moller S, Schiodt M. Pancreatic function and morphology in Sjögren's syndrome. *Scand J Gastroenterol.* 2010;45:752–8.
 25. Dreiling DA, Soto JM. The pancreatic involvement in disseminated collagen disorders. Studies of pancreatic secretion in patients with scleroderma and Sjögren's disease. *Am J Gastroenterol.* 1976;66:546–53.
 26. Hradsky M, Bartos V, Keller O. Pancreatic function in Sjögren's syndrome. *Gastroenterologia.* 1967;108:252–60.
 27. D'Ambrosi A, Verzola A, Gennaro P, Gatto S, Catellani M, LaCorte R. Functional reserve of the exocrine pancreas in Sjögren's syndrome. *Recenti Prog Med.* 1997;88:21–5.
 28. Lankisch PG, Arglebe C, Chilla R. Pancreatic function in Sjögren's syndrome. *Dig Dis Sci.* 1988;33:11.
 29. Gobelet C, Gerster JC, Rappoport G, Hiroz CA, Maeder E. A controlled study of the exocrine pancreatic function in Sjögren's syndrome and rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol.* 1983;2:139–43.
 30. Kelly C, Katrak A, Griffiths I. Pancreatic function in patients with primary Sjögren's syndrome. *Br J Rheumatology.* 1993;32:169–74.
 31. Witt H, Apte M, Keim V, Wilson J. Chronic pancreatitis: Challenges and advances in pathogenesis, genetics, diagnosis and therapy. *Gastroenterology.* 2007;132:1557–73.
 32. Bozkurt T, Braun U, Leferink S, Gilly G, Lux G. Comparison of pancreatic morphology and exocrine functional impairment in patients with chronic pancreatitis. *Gut.* 1994;35:1132–6.
 33. Salam MA, Martin K, Matsumoto N, Tsuchi Y, Hanada N, Senpuku H. E2f1 mutation induces early onset of diabetes and Sjögren's syndrome in nonobese diabetic mice. *J Immunol.* 2004;173:4908–18.
 34. Takeuchi K, Hori Y, Hayakawa T, Hashimoto H, Atsumi T, Hirose K, et al. A case of an old woman with Sjögren's syndrome associated with insulin-dependent diabetes mellitus. *Rumachi.* 1996;36:769–74.
 35. Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, Siso A, Vargas A, Ros E, Bove A, et al. High prevalence of serum metabolic alterations in primary Sjögren's syndrome: influence on clinical and immunological expression. *J Rheumatol.* 2007;34:754–61.
 36. Bateman A, Deheragoda M. IgG4-related systemic sclerosing disease- an emerging and under-diagnosed condition. *Histopathology.* 2009;55:373–83.
 37. Zhang L, Notohara K, Leby M, Chari S, Smyrk T. IgG4-positive plasma cell infiltration in the diagnosis of autoimmune pancreatitis. *Modern Pathology.* 2007;20:23–8.
 38. Makasi Y, Dong L, Kurose N, Kitagawa K, Morikawa Y, Yamamoto M, et al. Proposal for a new clinical entity, IgG4 positive multiorgan lymphoproliferative syndrome: analysis of 64 cases of IgG4-related disorders. *Ann Rheum Dis.* 2009;68:1310–5.