



Manejo de las manifestaciones extraglandulares del síndrome de Sjögren primario

José Rosas Gómez de Salazar*, José Miguel Senabre Gallego y Carlos Santos Ramírez

Sección Reumatología, Hospital Marina Baixa, Villajoyosa, Alicante, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 2 de junio de 2010
Aceptado el 30 de junio de 2010
On-line el 11 de agosto de 2010

Palabras clave:

Síndrome Sjögren primario
Manifestaciones extraglandulares
Tratamiento

RESUMEN

El síndrome de Sjögren primario (SSp) es una enfermedad sistémica autoinmune, de progresión lenta y etiología desconocida, que se caracteriza por la infiltración linfocitaria de las glándulas exocrinas, provocando especialmente xerofthalmia y xerostomía. Puede afectar a cualquier órgano o sistema, provocando manifestaciones extraglandulares, que incluso pueden preceder a las típicas manifestaciones glandulares y retrasar el diagnóstico. En los últimos años el mayor conocimiento de la enfermedad ha inducido también mejoras en su manejo terapéutico.

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

Management of the extraglandular manifestations of primary Sjögrens syndrome

ABSTRACT

Primary Sjögren's syndrome (pSS) is a chronic systemic autoimmune disease, of slow progression, characterized by lymphocytic infiltration of the exocrine glands, that leads to sicca symptoms, mainly xerophthalmia and xerostomia. It may involve any organ and lead to extraglandular manifestations, which also can precede typical glandular manifestations and delay the diagnosis of pSS. In the past years, better knowledge of the disease has led to improvement in treatment management.

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

Keywords:

Primary Sjögren's syndrome
Extraglandular manifestations
Treatment

Introducción

El síndrome de Sjögren (SS) es una exocrinopatía crónica autoinmune, de progresión lenta y etiología desconocida. También se le denomina epitelitis autoinmune, por ser el epitelio de las glándulas exocrinas las células diana de la respuesta inflamatoria provocada por la infiltración linfoplasmocitaria, presencia de autoanticuerpos y mediadores de la inflamación. Se considera al SS como primario (SSp) si aparece de forma aislada y secundario si se presenta asociado a otra enfermedad autoinmune como el LES o la artritis reumatoide^{1,2}. Se caracteriza principalmente por la sequedad de la mucosa bucal (xerostomía) y ocular (xerofthalmia), si bien con frecuencia puede producir síntomas por sequedad nasal, cutánea o vaginal. Aunque en la mayoría de los pacientes la enfermedad suele quedar localizada en las glándulas exocrinas (manifestaciones glandulares), la reacción inflamatoria

puede afectar de forma sistémica a diversos órganos y provocar manifestaciones extraglandulares. En este artículo analizaremos las principales manifestaciones extraglandulares en los pacientes con SSp y su manejo.

Manifestaciones extraglandulares

En general, el 70% de los pacientes con sospecha de SSp, son derivados para evaluación a las consultas de reumatología por la presencia de síntomas de sequedad de mucosas (xerostomía, xerofthalmia, etc.), en un 20% por presentar anticuerpos y solo alrededor del 10% por alguna afección extraglandular.

Las manifestaciones extraglandulares son diversas y varían según las series utilizadas. En ocasiones pueden ser la forma de presentación de la enfermedad o detectarse antes que las manifestaciones glandulares típicas y retrasar el diagnóstico del propio SSp. La serie española publicada por Ramos-Casal et al³, que incluye a 1.010 pacientes con SSp, es hasta la fecha la más amplia, será la que se utilizará en este artículo, comentando las

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: j.rosas.gs@gmail.com (J. Rosas Gómez de Salazar).

Tabla 1

Manifestaciones extraglandulares en el síndrome de Sjögren primario (adaptado de Ramos-Casals M, et al Medicine 2008³)

<i>Manifestaciones extraglandulares</i>	
Artralgias	48%
Fenómeno de Raynaud	18%
Artritis	15%
Sistema nervioso	13%
SN periférico	11%
SN central	2%
Pulmonar	11%
Vasculitis	9%
Renal	5%
<i>Alteraciones inmunológicas principales</i>	
ANA	85%
Anti-Ro	52%
Factor reumatoide	48%
Anti-La	34%
Crioglobulinas	10%
C3 bajo	9%
C4 bajo	9%

que se presenten en más del 5% de los casos. Otras series internacionales incluyen menos pacientes y muestran discretas diferencias dependiendo de los criterios utilizados^{4,5}. A lo largo de la evolución de la enfermedad, pueden aparecer hasta en el 50% de los pacientes con SSp, por la presencia de artralgias. Sin embargo, al excluir este síntoma, la prevalencia de manifestaciones extraglandulares alcanzaría al 20% de los pacientes (tabla 1).

Musculoesquelético

Las artralgias son la manifestación extraglandular más frecuente, afectando al 48% de los pacientes³. La artritis, habitualmente oligoarticular e intermitente, afecta con mayor frecuencia a manos y rodillas, se detecta en el 15%. Aunque puede provocar deformidad articular tipo Jaccoud, a diferencia de la artritis reumatoide no provoca erosiones. El factor reumatoide está presente entre el 50 al 75% de los casos^{3,6}. Sin embargo, los anti-péptidos cíclicos citrulinados se detectan en menos del 10% de los pacientes⁷. En raras ocasiones se detecta la presencia de miopatía, con debilidad muscular proximal y discreta elevación de las enzimas musculares.

El tratamiento sintomático con AINE puede ser útil. En los pacientes con artritis se aconseja probar la hidroxicloroquina y si no hay respuesta valorar la introducción de metotrexato en monoterapia o asociado a hidroxicloroquina. Algunos autores plantean el uso prolongado de hidroxicloroquina en los pacientes con SSp, dado que interfiere en el reconocimiento de antígenos e inhiben el interferón gamma⁸ y en un estudio controlado con placebo disminuyó de forma significativa la VSG y la hipergammaglobulinemia IgG e IgM⁹, aunque se desconoce en la actualidad si esta pauta puede disminuir la aparición de otras manifestaciones de la enfermedad.

Fenómeno de Raynaud

El fenómeno de Raynaud se detecta en el 18% de los pacientes con SSp³. En cerca de la mitad de los casos incluso precede al diagnóstico. Se asocia de forma significativa a la presencia de síntomas articulares, vasculitis cutánea, ANA, anti-Ro y anti-La¹⁰. Aunque es infrecuente la aparición de complicaciones isquémicas graves, su presencia suele estar relacionada con vasculitis con crioglobulinas. El tratamiento suele ser sintomático con fármacos vasodilatadores dependiendo de la intensidad de la clínica.

Tiroides

La afectación tiroidea es frecuente en los pacientes con SSp. Se atribuye a que tanto las glándulas salivales como la glándula tiroidea comparten características histológicas y antigénicas. Aunque en algunas series se detectan alteraciones tiroideas hasta en el 70% de los pacientes con SSp, en un estudio de casos y controles bien diseñado, la afectación tiroidea fue del 36% y no se observaron diferencias tanto en las alteraciones tiroideas inmunológicas (20%) como en las no inmunológicas (16%)¹¹. Entre los pacientes con SSp, la enfermedad tiroidea solo se relacionó de forma significativa con la presencia de anticuerpos antitiroideos antiroglobulina y peroxidasa. Suele ser clínicamente silente y aparecer como hipotiroidismo subclínico.

Vasculitis cutánea

La vasculitis cutánea aparece en el 10% de los pacientes con SSp³. La vasculitis leucocitoclástica de pequeño vaso es el patrón histológico más frecuente (95%). Suele presentarse en la mayoría como púrpura palpable no asociado a crioglobulinas y con menor frecuencia asociado a vasculitis crioglobulinémica y a vasculitis urticarial. Suelen ser pacientes con gran expresión clínica sistémica y presencia de otras manifestaciones extraglandulares de la enfermedad. Se relaciona de forma significativa con artritis, neuropatía periférica, fenómeno de Raynaud, glomerulonefritis, ANA, factor reumatoide, anti-Ro, aumento de hospitalización e incremento de la mortalidad^{3,12}. La presencia de vasculitis, crioglobulinas y C4 bajo se consideran factores de mal pronóstico entre los pacientes con SSp, asociándose a la presencia de manifestaciones extraglandulares y aumento de la mortalidad^{6,12}.

En pacientes con afectación leve o exclusivamente cutánea se puede mantener actitud expectante. Ante el deterioro clínico, presencia de crioglobulinas o de otras manifestaciones extraglandulares de la enfermedad, se deben de utilizar corticoides, con frecuencia asociados a inmunosupresores. En casos refractarios el rituximab es una opción a considerar¹³.

Pulmonar

La afectación pulmonar se detecta en el 11% de los pacientes³, diferenciando: la vía aérea, el parénquima pulmonar y la vascularización (tabla 2).

Vía aérea

Se refiere a la afectación del epitelio glandular de la mucosa de la vía aérea, por lo que se manifiesta por sequedad nasal, faríngea, laríngea, traqueal y bronquial. Es frecuente su afectación en estos pacientes. Se manifiesta clínicamente con tos, habitualmente poco productiva, por lo que puede confundirse con cuadros de rinitis

Tabla 2

Afectación pulmonar en el SSp

1.	<i>Vía aérea</i> Sequedad vías aéreas Bronquitis/bronquilitis
2.	<i>Enfermedad pulmonar intersticial (EPI)</i> Neumonía intersticial linfocítica Neumonía intersticial no-específica Neumonía intersticial usual
3.	<i>Enfermedad linfoproliferativa</i> Infiltración linfocítica folicular: bronquial/bronquiolar Pseudolinfoma/linfoma Amiloidosis

SSp: síndrome de Sjögren primario.

alérgica o de bronquitis. La exploración, incluso con laringoscopia, suele ser poco expresiva o normal en la mayoría de los casos. El manejo terapéutico se basa en los tres pilares de la sequedad glandular: 1) Prevenir: uso de humidificadores, evitar ambientes secos; 2) Sustituir: con hidratación abundante y spray nasal (agua de mar esterilizada) y bucal (saliva artificial), y 3) Estimular: en estos casos se puede probar con N-acetil cisteína oral.

Parénquima pulmonar

La enfermedad pulmonar intersticial (EPI), con diversas formas histológicas es la afectación más frecuente. Con mucha menor frecuencia puede desarrollar amiloidosis y linfoma.

Enfermedad pulmonar intersticial

La EPI puede ser la forma de presentación de la enfermedad, sin olvidar que el 20% de la EPI idiopática, está relacionada con la presencia de una colagenopatía, siendo el SSp el 8-10%¹⁴. Se considera que el pronóstico de la EPI es mejor si está en relación a una colagenopatía¹⁵. Estudios observacionales prospectivos indican que la aparición de la EPI en los pacientes con SSp suele ser precoz, en los primeros 4 años de la enfermedad¹⁶. En comparación con los pacientes con SS secundario, en los pacientes con SSp la EPI es más frecuente, aunque suele ser de menor gravedad. La presencia de derrame pleural es raro en los pacientes con SSp y debe hacer sospechar la existencia de linfoma.

La presencia de algunos factores han demostrado una alta especificidad para el desarrollo de EPI, señalando un perfil de paciente en el que habría que investigar la presencia de esta afección¹⁷: hipergammaglobulinemia (94%), linfopenia (93%), anti-Ro (86%), anti-La (93%), factor reumatoide (80%), descenso de la capacidad vital forzada (87%) o del volumen expiratorio en el primer segundo (92%, llegando al 100% en no fumadores) o el fenómeno de Raynaud (75%). Por otra parte, se ha demostrado de forma significativa que la edad, el sexo varón y el tabaquismo, son factores de riesgo para el desarrollo de EPI en pacientes con SSp¹⁷.

En la evaluación de pacientes con sospecha de EPI, se debe conocer el valor de las pruebas complementarias de uso habitual.

1. Radiología de tórax

Suele ser el primer paso, pero presenta mala correlación clínica-histológica y puede ser normal o no detectarse alteraciones cuando ya el paciente las presenta en el TAC de alta resolución (TACAR) pulmonar. De hecho, en el estudio de Uffmann¹⁸, el 65% de los pacientes asintomáticos y con radiografía normal, presentaban alteraciones en el TACAR pulmonar. En otro estudio¹⁹, realizado en 59 pacientes con SSp, en el que el intervalo entre la radiografía y el TACAR era menor de 3 meses, el 50% de los pacientes presentaban alteraciones en el TACAR frente al 20% de las radiografías de tórax.

2. Pruebas funcionales respiratorias

Suelen estar alteradas en estos pacientes. El patrón obstructivo indica afectación de la vía aérea y el patrón restrictivo afectación del parénquima pulmonar. Sin embargo, en muchas ocasiones podemos encontrar alteraciones mixtas. En el 20% de los pacientes asintomáticos con pruebas funcionales respiratorias normales se detectan alteraciones de EPI en el TACAR pulmonar¹⁸.

3. Lavado bronquioalveolar

En los pacientes con SSp, predomina la presencia de linfocitos CD4 en el lavado bronquioalveolar, incluso de forma subclínica en el 50% de los casos. Se suele realizar en la evaluación de los pacientes con patrón intersticial y es de ayuda para el diagnóstico diferencial para descartar la presencia de neoplasias o infección. Algunos autores aconsejan realizarlo

previamente al tratamiento inmunosupresor intenso como la ciclofosfamida.

La presencia de linfocitosis mayor del 15% (alveolitis de alto grado) se le relaciona con la presencia de sintomatología (tos, disnea), alteración de la difusión pulmonar (DLCO) y peor pronóstico a largo plazo. En un estudio realizado en pacientes con una media de seguimiento de 12 años^{20,21}, solo los pacientes con linfocitosis basal mayor del 15%, precisaron durante la evolución tratamiento con corticoides (5 de 12 pacientes versus 0 de 10 pacientes; $p < 0,05$) o hubo mortalidad (6 de 12 pacientes versus 0 de 10 pacientes; $p < 0,01$). Sin embargo, no hubo diferencias en la evolución a EPI.

Las formas histológicas principales de la EPI en los pacientes con SSp son:

1. Neumopatía intersticial no específica

Es la forma más frecuente de EPI, con una prevalencia del 60%. Presenta un buen pronóstico con una supervivencia a los 5 años del 83%. Existe buena correlación entre el resultado del TACAR pulmonar y el resultado histológico, con un valor predictivo positivo del 94%, que evita en muchas ocasiones la realización de una biopsia pulmonar^{22,23}. Se presenta con imágenes reticulares basales en vidrio deslustrado²⁴.

2. Neumopatía intersticial usual

La prevalencia alcanza al 6% de los casos. Cursa de forma insidiosa con tos y disnea progresiva y no suele acompañarse de síntomas sistémicos. En el TACAR predomina la fibrosis con áreas en panal, con especificidad que alcanza el 80-90%²⁴. En el lavado broncoalveolar, aunque la celularidad puede ser normal, predominan los neutrófilos con o sin eosinofilia.

3. Neumopatía intersticial linfocítica

Es una proliferación bronquial linfoide benigna. Su prevalencia es del 1%. Aunque responde a corticoides, su pronóstico es peor, con una mortalidad a los 5 años del 50% de los pacientes. Se estima que el 5% evoluciona a linfoma^{15,22,23}.

El tratamiento inicial de la EPI en los pacientes con SSp se basa en el uso de prednisona, a dosis de 1-2 mg/kg/d, entre 1 a 2 meses para posteriormente reevaluar con controles de TACAR y pruebas respiratorias, especialmente de difusión o DLCO. Si ha habido respuesta se puede iniciar una pauta descendente con controles clínicos. Si no ha habido respuesta clínica (progresión en el TACAR o disminución mayor del 10% en DLCO), se aconseja introducir tratamiento inmunosupresor, inicialmente ciclofosfamida en bolus como inductor de la remisión²⁵, con una pauta mensual similar al realizado en otras colagenopatías, para posteriormente continuar con azatioprina de mantenimiento²⁶. Se han descrito casos con buena respuesta a rituximab, especialmente en pacientes con otras manifestaciones extraglandulares del SSp^{13,27}.

Pseudolinfoma y linfoma

El denominado pseudolinfoma es un verdadero linfoma no Hodgkin (LNH) de bajo grado, de células B, tipo mucosa-associated lymphoid tissue (MALT)²⁸. Aunque es el 1% de todos los LNH, a nivel pulmonar es el tumor más frecuente (65%). Con frecuencia provoca escasa sintomatología y suele ser un hallazgo radiológico casual. En el TACAR se puede apreciar la presencia de nódulos o consolidación uni/bilateral. El diagnóstico se realiza mediante biopsia pulmonar. El tratamiento se basa en la cirugía combinado a quimioterapia asociada o no a radioterapia^{29,30}.

El uso de rituximab parece atractivo y podría plantearse como tratamiento conminado a otras terapias en algunos pacientes.

Hipertensión pulmonar

Es una complicación rara en los pacientes con SSp. Suele presentarse asociado a la presencia de fenómeno de Raynaud y EPI. Se aconseja iniciar el tratamiento con inmunosupresores y si no hay respuesta asociar vasodilatadores como el bosentan³¹.

Sistema nervioso

Aunque la prevalencia varía según las series, la afectación del sistema nervioso (SN) periférico alcanza al 11% de los pacientes y a nivel del SN al 2%³. En este caso, la aparición de síntomas neurológicos suele preceder en el 40-80% de los casos al diagnóstico del SSp^{32,33}.

El espectro de la afectación del SN en el SSp es amplio (tabla 3):

1. **Manifestaciones neuropsiquiátricas**
Son frecuentes. La prevalencia de depresión es del 30% y la fatiga profunda alcanza al 65% de los pacientes. Sin embargo, casos de demencia son raros³³.
2. **SN periférico**
Se suelen acompañar de otras manifestaciones extraglandulares del SSp (especialmente vasculitis cutánea) y de presencia de alteraciones analíticas como hipergammaglobulinemia, linfopenia y crioglobulinas^{32,33}.
La clínica principal es el dolor de tipo neuropático. Se pueden presentar como neuropatía sensitivomotora, neuropatía sensitiva pura no axonal (exclusiva del SSp) e incluso como vasculitis en forma de mononeuritis múltiple y neuropatías de pares craneales^{33,34}.
3. **SN central**
Con menor frecuencia aparecen cuadros en el SN central, como mielitis transversa, neuromielitis óptica, déficits focales similares a los que aparecen en el LES y en raras ocasiones vasculitis cerebral. Además se pueden detectar en la resonancia magnética cerebral, imágenes hiperintensas en la sustancia blanca cerebral habitualmente múltiples, redondeadas y de pequeño tamaño, que aparecen en la esclerosis múltiple^{32,33,35,36}. En los pacientes con SSp con frecuencia se pueden detectar estas imágenes inespecíficas en sujetos asintomáticos de significado incierto, puesto que pueden detectarse en pacientes con hipertensión arterial, migraña, depresión e incluso con la edad^{35,36}.
Aunque el SSp puede coincidir con la esclerosis múltiple en menos del 3%, en ocasiones, puede ser difícil diferenciarlas.

Tabla 3
Afectación neurológica en el SSp

1.	Manifestaciones psiquiátricas Depresión (30%) Fatiga: (65%)
2.	SN central (2%) Déficits focales Mielitis transversa Neuromielitis óptica Vasculitis cerebral
3.	SN periférico (11%) Neuropatía sensitivomotora Neuropatía sensitiva pura no axonal (exclusiva SSp) Mononeuritis múltiple Neuropatías pares craneales

SSp: síndrome de Sjögren primario.

Ambas enfermedades predominan en mujeres de mediana edad, presentan bandas oligoclonales en el líquido cefalorraquídeo e incluso presentan imágenes en sustancia blanca cerebral por resonancia magnética. Sin embargo, la presencia de sintomatología glandular (xerostomía, xeroftalmia, etc.), manifestaciones sistémicas (vasculitis cutánea, pulmonar, etc.) o la detección de anticuerpos como anti-Ro o anti-La, señalan al SSp como diagnóstico^{32,33}.

No existe un tratamiento estandarizado en la afectación del SN en los pacientes con SSp. Sin embargo, algunos aspectos pueden ser de interés^{32,34,35}:

1. Control estricto de los factores de riesgo cardiovascular, especialmente la hipertensión arterial.
2. En los pacientes asintomáticos, con lesiones en la sustancia blanca detectados por resonancia magnética se aconseja control evolutivo.
3. En caso de progresión clínica o datos de actividad (déficit focal, mielitis transversa, encefalopatía), corticoides asociados a inmunosupresores, especialmente ciclofosfamida.
4. En casos refractarios, se plantea el uso de inmunoglobulinas, plasmaféresis y rituximab.

Según la afectación del SN, algunos fármacos han demostrado mayor eficacia^{32,34,35}:

- Corticoides: escasa eficacia en neuropatía axonal y no axonal.
- Ciclofosfamida en bolus iv: de elección en mononeuritis múltiple, mielitis transversa.
- Inmunoglobulinas: se plantea en la neuropatía sensitiva y es especialmente eficaz en casos de radiculoneuropatía (100%).
- Plasmaféresis: algunos casos de mielitis aguda y extensa.
- Rituximab: debe de plantearse en casos de neuromielitis óptica y de afectación del SN central desmielinizante.

Renal

La afectación renal aparece en el 5% de los pacientes, habitualmente de forma silente³. La infiltración linfocitaria puede afectar al glomérulo provocando glomerulonefritis membranosa o mebranoproliferativa. Sin embargo, con mayor frecuencia puede provocar nefritis intersticial, afectando a los túbulos, provocando acidosis tubular, con imposibilidad para acidificar la orina, no disminuyendo el ph urinario por debajo de 6 a pesar de la presencia de acidosis metabólica³⁷. En casos avanzados existe hipokaliemia y tendencia a la formación de cálculos renales, precisando tratamiento con bicarbonato, e incluso corticoides.

Linfoma

El desarrollo de linfoma en los pacientes con SSp es la complicación más temida. El riesgo a lo largo de la vida es del 5%. Además, el riesgo aumenta con el tiempo de evolución de la enfermedad³⁸: si en los primeros 5 años es de 6.4 (IC: 1,3-18,7), a los 10-15 años el riesgo de 20 (6-8-48,6). Suelen ser linfomas no Hodgkin de células B, de bajo grado y tipo MALT. El trabajo de Kassin et al publicado en 1978³⁹, demostró un riesgo de linfoma en estos pacientes de 44 veces. Sin embargo, estudios recientes, como el del grupo de Theander³⁸, realizado en 500 pacientes con SSp y un seguimiento medio de 8 años, solo los pacientes diagnosticados

Tabla 4
Predictores del riesgo de linfoma en pacientes con SSp

	Riesgo relativo (IC 95%)
β2-microglobulina basal elevada	1,90 (1,1-3,4)
Púrpura/vasculitis	4,64 (1,1-16,4)
C3 bajo	6,18 (1,6-24,2)
C4 bajo	9,49 (1,9-46,5)
Linfocitos T CD4 bajo	8,14 (2,1-31,5)
CD4/CD8 < 0,8	10,92 (2,8-41,8)

cumpliendo los criterios de consenso Europeos-Americanos de 2002⁴⁰ (en los que es imprescindible para el diagnóstico, la presencia de biopsia labial positiva o de anti-Ro/anti-La), se demostró un riesgo aumentado de linfoma de cerca de 16 veces (tasa estandarizada de cáncer: 15,57; IC: 7,77-27,85), frente a la ausencia de casos de linfoma entre los pacientes diagnosticados según criterios europeos de 1993⁴¹.

Algunos factores se han relacionado de forma significativa con el riesgo de linfoma^{6,38} (tabla 4): niveles elevados de beta2-microglobulina, presencia de vasculitis cutánea, niveles descendidos tanto de C3, C4 como de linfocitos CD4 o del ratio CD4/CD8 menor de 0.8.

Terapias en expectativa

El SSp se caracteriza por la hiperreactividad o expansión clonal de linfocitos B, tanto a nivel glandular como extraglandular. Gran parte de las terapias en investigación van dirigidas a intentar alterar o inhibir este aspecto esencial de la patogénesis. Para ello se están estudiando fármacos que actúan a distintos niveles^{42,43}:

1) Inhibidores del interferón: desarrollando anticuerpos monoclonales. 2) Inhibidores del B-cell Activating Factor (BAFF), que se encuentra elevado en los pacientes con SSp; belimumab (anticuerpo monoclonal) o el BAFF-R-Ig (receptor soluble que se liga a BAFF) o el atacicept (receptor soluble), que se liga al BAFF y al A Proliferation-Inducing Ligand (APRIL). 3) Depleción de células B: rituximab (anti-CD20) y eprazutumab (anti-CD22). 4) Otros tratamientos: interleucinas IL6, IL21, que participan en activación de los linfocitos B; abatacept, que inhibe la presentación del antígeno a la célula epitelial; baminercept (receptor soluble beta); o el uso de linfotoxinas.

Bibliografía

- Fernández C, Rosas J, Santos G, Jovani V, Martín-Domenech R, Ibero I, et al. Síndrome de Sjögren. En: Castellano JA, Román JA, Rosas J, editores. Enfermedades reumáticas: actualización SVR. Madrid: Editorial Ibáñez y Plaza; 2008. p. 133-60.
- Morillas López L. Síndrome de Sjögren primario. En: Cañete JD, Gómez-Reino JJ, González-Gay MA, Herrero-Beaumont G, Morillas L, Pablos JL, et al. editores. Manual SER de las enfermedades reumáticas. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2008. p. 252-8.
- Ramos-Casals M, Solans R, Rosas J, Camps MT, Gil A, del Pino-Monteset J; and the GEMESS study group. Primary Sjögren syndrome in Spain. Clinical and immunologic expression in 1010 patients. *Medicine (Baltimore)*. 2008;87:210-9.
- Alamanos Y, Tsifetaki N, Voulgari PV, Venetsanopoulou AI, Siozos C, Drosos AA. Epidemiology of primary Sjögren's syndrome in north-west Greece, 1982-2003. *Rheumatology (Oxford)*. 2006;45:187-91.
- Ioannidis J, Vassiliou V, Moutsopoulos H. Long-term risk of mortality and lymphoproliferative disease and predictive classification of primary Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum*. 2002;46:741-7.
- 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.
- Gottenberg JE, Mignot S, Nicaise-Rolland P, Cohen-Solal J, Aucouturier F, Goetz J, et al. Prevalence of anti-cyclic citrullinated peptide and anti-keratin antibodies in patients with primary Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis*. 2005;64:114-7.
- Gottenberg JE. Primary Sjögren's syndrome: pathophysiological, clinical and therapeutic advances. *Joint Bone Spine*. 2009;76:591-4.
- Kruize AA, Hené RJ, Kallenberg CG, van Bijsterveld OP, van der Heide A, Kater L, et al. Hydroxychloroquine treatment for primary Sjögren's syndrome: a two year double blind crossover trial. *Ann Rheum Dis*. 1993;52:360-4.
- García-Carrasco M, Siso A, Ramos-Casals M, Rosas J, de la Red G, Gil V, et al. Raynaud's phenomenon in primary Sjögren's syndrome. Prevalence and clinical characteristics in a series of 320 patients. *J Rheumatol*. 2002;29:726-30.
- Ramos-Casals M, García-Carrasco M, Cervera R, Gaya J, Haleprin I, Ubieta I, et al. Thyroid disease in primary Sjögren syndrome. Study in a series of 160 patients. *Medicine (Baltimore)*. 2000;79:103-8.
- Ramos-Casals M, Anaya JM, García-Carrasco M, Rosas J, Bove A, Claver G, et al. Cutaneous vasculitis in primary Sjögren syndrome. Classification and clinical significance in 52 patients. *Medicine (Baltimore)*. 2004;83:96-106.
- Seror R, Sordet C, Guillevin L, Hachulla E, Masson C, Ittah M, 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.
- Kurumagawa T, Kobayashi H, Motoyoshi K. Potential involvement of subclinical Sjögren's syndrome in various lung diseases. *Respirology*. 2005;10:86-91.
- Parke AL. Pulmonary manifestations of primary Sjögren's syndrome. *Rheum Dis Clin North Am*. 2008;34:907-20.
- 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.
- Yazisis V, Arslan G, Ozbudak AH, Turker S, Erbasan F, Avci AB. Lung involvement in patients with primary Sjögren's syndrome: what are the predictors? *Rheumatol Int*. 2009 [Epub ahead of print].
- Uffmann M, Kiener HP, Bankier AA, Baldt MM, Zontsich T, Herold CJ. Lung manifestation in asymptomatic patients with primary Sjögren syndrome: assessment with high resolution CT and pulmonary function tests. *J Thorac Imaging*. 2001;16:282-9.
- Matsuyama N, Ashizawa K, Okimoto T, Kadota J, Amano H, Hayashi K. Pulmonary lesions associated with Sjögren's syndrome: radiographic and CT findings. *Br J Radiol*. 2003;76:880-4.
- Dalavanga YA, Constantopoulos SH, Galanopoulos V, Zerva L, Moutsopoulos HM. Alveolitis correlates with clinical pulmonary involvement in primary Sjögren's syndrome. *Chest*. 1991;99:1394-7.
- Dalavanga YA, Voulgari PV, Georgiadi AN, Leontaridi C, Katsenos S, Vassiliou M, et al. Lymphocytic alveolitis: a surprising index of poor prognosis in patients with primary Sjögren's syndrome. *Rheumatol Int*. 2006;26:799-804.
- Parambil JG, Myers JL, Lindell RM, Matteson EL, Ryu JH. Interstitial lung disease in primary Sjögren syndrome. *Chest*. 2006;130:1489-95.
- Ito I, Nagai S, Kitaichi M, Nicholson AG, Johkoh T, Noma S, et al. Pulmonary manifestations of primary Sjögren's syndrome: a clinical, radiologic, and pathologic study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;171:632-8.
- Lynch DA, Travis WD, Müller NL, Galvin JR, Hansell DM, Grenier PA, et al. Idiopathic interstitial pneumonias: CT features. *Radiology*. 2005;236:10-21.
- Shi JH, Liu HR, Xu WB, Feng RE, Zhang ZH, Tian XL, et al. Pulmonary Manifestations of Sjögren's Syndrome. *Respiration*. 2009;78:377-86.
- Deheinzlin D, Capelozzi VL, Kairalla RA, Barbas Filho JV, Saldiva PH, de Carvalho CR. Interstitial lung disease in primary Sjögren's syndrome. Clinical-pathological evaluation and response to treatment. *Am J Respir Crit Care Med*. 1996;154:794-9.
- Devauchelle-Pensec V, Pennec Y, Morvan J, Pers JO, Daridon C, Jousse-Joulin S, et al. Improvement of Sjögren's syndrome after two infusions of rituximab (anti-CD20). *Arthritis Rheum*. 2007;15:57:310-7.
- Imai H, Sunaga N, Kaira K, Kawashima O, Yanagitani N, Sato K, et al. Clinicopathological features of patients with bronchial-associated lymphoid tissue lymphoma. *Inter Med*. 2009;48:301-6.
- Graham BB, Mathisen DJ, Mark EJ, Takvorian RW. Primary pulmonary lymphoma. *Ann Thorac Surg*. 2005;80:1248-53.
- Oh SY, Kim WS, Kim JS, Kim SJ, Kwon HC, Lee DH, et al. Pulmonary marginal zone B-cell lymphoma of MALT type—what is a prognostic factor and which is the optimal treatment, operation, or chemotherapy?: Consortium for Improving Survival of Lymphoma (CISL) study. *Ann Hematol*. 2010;89:563-8.
- Launay D, Hachulla E, Hatron PY, Jais X, Simonneau G, Humbert M. Pulmonary arterial hypertension: a rare complication of primary Sjögren syndrome: report of 9 new cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore)*. 2007;86:299-315.
- 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 (Baltimore)*. 2004;83:280-91.
- Segal B, Carpenter A, Walk D. Involvement of nervous system. Pathways in primary Sjögren's syndrome. *Rheum Dis Clin N Am*. 2008;34:885-906.
- Mori K, Iijima M, Koike H, Hattori N, Tanaka F, Watanabe H. The wide spectrum of clinical manifestations in Sjögren's syndrome-associated neuropathy. *Brain*. 2005;128:2518-34.
- Ramírez M, Ramos-Casals M, Graus F. Afección del sistema nervioso central en el síndrome de Sjögren primario. *Med Clin (Barc)*. 2009;133:349-59.
- Coates T, Slavotinek JP, Rischmueller M, Schultz D, Anderson C, Dellamelva M, et al. Cerebral white matter lesions in primary Sjögren's syndrome: a controlled study. *J Rheumatol*. 1999;26:1301-5.
- Shioji R, Furuyama T, Onodera S, Saito H, Sasaki Y. Sjögren's Syndrome and renal tubular acidosis. *Am J Med*. 1970;48:456-63.

38. Theander E, Henriksson G, Ljungberg O, Mandl T, Manthorpe R, Jacobsson LT. Lymphoma and other malignancies in primary Sjögren's syndrome: a cohort study on cancer incidence and lymphoma predictors. *Ann Rheum Dis.* 2006;65:796-803.
39. 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.
40. Vitali C, Bombardieri S, Jonsson R, Moutsopoulos HM, Alexander EL, Carsons SE, 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;61:554-8.
41. 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.
42. Mariette X. Therapeutic Potential for B-Cell Modulation in Sjögren's Syndrome. *Rheum Dis Clin North Am.* 2008;34:1025-33.
43. Muñoz S, Brito-Zerón P, Castellanos JA, Belenguer R, Rosas J, Ramos-Casals M. Terapias Biológicas en el Síndrome de Sjögren Primario. En: Castellano JA, Román JA, Rosas J, editores. *Enfermedades reumáticas: actualización SVR.* Madrid: Editorial Ibáñez y Plaza; 2008. p. 161-8.