
**MARCADORES INMUNOLÓGICOS
COMO FACTORES PRONÓSTICOS EN
EL SÍNDROME DE SJÖGREN PRIMARIO**



Tesis Doctoral Presentada por

María del Pilar Brito Zerón

Para acceder al Grado de Doctor en Medicina

7 de Julio de 2006

Militia est vita

Ica mochi notlazohtlaliz

(Con todo mi amor):

***A mi madre, mi padre, mi hermano
y mis sobrinos Dario y Tiffany Amber***

AGRADECIMIENTOS

Al Dr. Josep Font, le estoy infinitamente agradecida por todo lo que he recibido de usted. Soy fiel admiradora de su incensante trayecto profesional, de su generosidad, bondad y fortaleza como ser humano. ¡Gracias!

Al Dr. Manuel Ramos, sin su inteligencia, imaginación e innovación esta Tesis Doctoral sería como cualquier otra. Por tener el don de hacer las cosas pequeñas en interesantes. No me cansaré de repetirle cuantas veces sea necesario, gracias por todo.

Al Dr. Albert Bové, hombre con excepcional calidad humana, por su ayuda desinteresada y vivir conmigo las preocupaciones y nervios como si fuera su propia Tesis Doctoral.

Al Dr. Miguel Ingelmo, por haber aceptado ser el Tutor de mis estudios de doctorado, por su calidez y simpatía hacia mí.

Al Dr. Ricard Cervera, por haberme aceptado en el Servicio cuando yo era estudiante de Medicina, por su apoyo y cordialidad.

Al Dr. Rafael Berenguer, por sus ánimos, cariño y estímulo durante todos estos años de amistad.

Al Dr. Mario García, porque con él comenzó todo, gracias a su confianza y respaldo llegué a este Hospital.

A la Dra. Norma Nardi, por ser buena compañera de laboratorio y haberme tolerado todos estos años.

A la Dra. Elke Theander, por su aportación científica para la realización de esta Tesis Doctoral. Tack! (Gracias).

Al Dr. Alexandros Drosos, por su aportación científica para la realización de esta Tesis Doctoral. Efcharisto! (Gracias).

A la Secretaria Isabel Chávez, por su rectitud y sentido común.

A los Prof. Gary Alten, Bill Pine y Glenn Chappell, por su estímulo y confianza, "You are all etched in my mind".

Al Dr. Sergio Castillo, por todos estos años de amistad, por su cariño, lealtad y comprensión.

MOTIVACIÓN PERSONAL

Mi interés por el síndrome de Sjögren comenzó precisamente cuando descubrí que existía esta enfermedad. Esto lo descubrí cuando, siendo estudiante de Medicina, hice una rotación en el Servicio de Enfermedades Autoinmunes del Hospital Clínico. Siempre quise hacer investigación, pero como cualquier otro estudiante de medicina, no sabía ni cómo ni de qué. Mi primer encuentro con la investigación clínica en autoinmunidad se la debo al Dr. Ramos quien me invitó a investigar sobre un tema completamente desconocido para mí: “el síndrome de Sjögren y sus alteraciones analíticas”, el primer artículo que presento en esta Tesis Doctoral. Al mismo tiempo, he de agradecer al Dr. Font, quien me introdujo en el mundo de la investigación básica en las enfermedades autoinmunes, en el entonces laboratorio de Autoinmunidad que constaba exclusivamente de una poyata, una nevera, una centrífuga de los años 70 y un ordenador. Pero con el esfuerzo del Dr. Font este laboratorio se ha consolidando hasta obtener lo que ahora es el Laboratorio de Investigación Experimental en Autoinmunidad. Ha sido un honor para mí el formar parte de la historia de la creación de este laboratorio. Gracias Dr. Font por dejarme ser parte de esta historia.

ÍNDICE

ABREVIATURAS	19
ÍNDICE DE TABLAS	25
ÍNDICE DE FIGURAS	28
ANTECEDENTES DEL TEMA	32
1.SÍNDROME DE SJÖGREN PRIMARIO: GENERALIDADES	
1.1. Epidemiología	33
1.2. Etiopatogenia	35
1.2.1. Autoantígenos	37
1.2.2. Predisposición genética	37
1.2.3. Infecciones víricas	37
1.3. Manifestaciones clínicas	38
1.3.1. Mucosa oral	38
1.3.2. Mucosa ocular	40
1.3.3. Afección de otras mucosas	41
1.3.4. Afección general	42
1.3.5. Piel	43
1.3.6. Aparato locomotor	44
1.3.7. Aparato respiratorio	45
1.3.8. Afección cardiovascular	47
1.3.9. Afección digestiva	48
1.3.10. Páncreas	49
1.3.11. Hígado y vías biliares	50
1.3.12. Riñones	51
1.3.13. Sistema nervioso central	52
1.3.14. Sistema nervioso periférico	54

1.3.15. Otras manifestaciones	56
1.4. Alteraciones analíticas	58
1.4.1. Alteraciones de las proteínas séricas	58
1.4.2. Alteraciones de las gammaglobulinas	59
1.4.3. Alteraciones hematológicas	66
1.5. Alteraciones inmunológicas	79
1.5.1. Anticuerpos antinucleares	79
1.5.2. Factor reumatoide	80
1.5.3. Anticuerpos anti-Ro/SS-A y anti-La/SS-B	80
1.5.4. Otros autoanticuerpos	81
1.5.5. Crioglobulinas	82
1.5.6. Hipocomplementemia	83
1.6. Diagnóstico	84
1.6.1. Estudio de la función salivar	84
1.6.2. Estudio de la función lagrimal	86
1.6.3. Histopatología	87
1.6.4. Criterios clasificatorios	88
1.7. Tratamiento	91
1.7.1. Sequedad de mucosas	91
1.7.2. Afección extraglandular	93
2. EVOLUCIÓN Y PRONÓSTICO DEL PACIENTE CON SSP	
2.1. Desarrollo de manifestaciones extraglandulares	95
2.2. Desarrollo de procesos linfoproliferativos	96
2.2.1. Estudios epidemiológicos	99
2.2.2. Etiopatogenia	100

2.2.3. Clasificación histológica	107
2.2.4. Presentación clínica	114
2.2.5. Diagnóstico	116
2.2.6. Tratamiento	126
2.3. Mortalidad	128
JUSTIFICACIÓN UNITARIA DEL TEMA	133
TRABAJOS PUBLICADOS	137
DISCUSIÓN	145
CONCLUSIONES	199
BIBLIOGRAFÍA	200
APÉNDICE: PUBLICACIONES RELACIONADAS	257

ABREVIATURAS

-
- **AAF** – Anticuerpos antifosfolipídicos
 - **ACL** – Anticuerpos anticardiolipina
 - **ACA** – Anticuerpos anticentrómero
 - **AHAI** – Anemia hemolítica autoinmune
 - **AINES** – Antiinflamatorios no esteroideos
 - **AMA** – Anticuerpos anti-mitocondriales
 - **ANA** – Anticuerpos antinucleares
 - **Anti-CP** – Anticuerpos anti-célula parietal
 - **Anti-RNP** – Anticuerpos anti-ribonucleoproteína
 - **Anti-Tg** – Anticuerpos anti-tiroglobulina
 - **Anti-TPO** – Anticuerpos anti-peroxidasa
 - **AQP** – Aquoporinas
 - **AR** – Artritis reumatoide
 - **ATRd** – Acidosis tubular renal distal
 - **ATRp** – Acidosis tubular renal proximal
 - **CA** – Colangitis autoinmune
 - **CBP** – Cirrosis biliar primaria
 - **CEP** – Colangitis esclerosante primaria
 - **CM** – Crioglobulinemia mixta
 - **CMV** – Citomegalovirus
 - **CU** – Colitis ulcerosa
 - **CVF** – Capacidad vital forzada
 - **CHOP** – Ciclofosfamida, adriamicina, vincristina, prednisona
 - **CRISP-3** – Proteína secretora rica en cisterna 3
 - **DLCO** – Capacidad de difusión del monóxido de carbono

-
- **DNA** – Ácido desoxirribonucleico
 - **dsDNA** – DNA de doble cadena
 - **EII** – Enfermedad inflamatoria intestinal
 - **EM** – Esclerosis múltiple
 - **EMTC** – Enfermedad mixta del tejido conectivo
 - **ES** – Esclerosis sistémica
 - **FEV1** – Volumen espiratorio forzado en el primer segundo
 - **FL** – Linfoma folicular
 - **FM** – Fibromialgia
 - **FR** – Factor reumatoide
 - **GMN** – Glomerulonefritis
 - **GMSI** – Gammapatía monoclonal de significado incierto
 - **HA** – Hepatitis autoinmune
 - **Hb** – Hemoglobina
 - **Hcto** – Hematocrito
 - **HLA** – Antígenos leucocitarios humanos
 - **HR** – Razón de riesgo
 - **HTLV-1** – Virus de la leucemia T humana
 - **IBM** – Miopatía con cuerpos de inclusión
 - **IEF** – Inmunolectroforesis
 - **IRC** – Idiotipos de reacción cruzada
 - **ISH** – Hibridación *in situ*
 - **LBA** – Lavado broncoalveolar
 - **LDH** – Lactato deshidrogenasa
 - **LES** – Lupus eritematoso sistémico

-
- **LH** – Linfoma de Hodgkin
 - **LNH** - Linfoma no Hodgkin
 - **LLC** – Leucemia linfocítica crónica
 - **MALT** – Tejido linfoide asociado a las mucosas
 - **MBCL** – Linfoma monocitoide B
 - **MBL** – Lectina fijadora de manano
 - **MCL** – Linfoma de células del manto
 - **MM** – Mieloma múltiple
 - **mRNA** – RNA mensajero
 - **MW** – Macroglobulinemia de Waldenström
 - **MZL** – Linfoma B de la zona marginal
 - **OMS** – Organización Mundial de la Salud
 - **PCR** – Proteína C reactiva
 - **PCR** – Reacción en cadena de la polimerasa
 - **PMN** – Polimorfonucleares
 - **PV-B19** – Parvovirus B19
 - **REAL** – Clasificación Revisada de Linfoma Americano-Europeo
 - **RM** – Resonancia magnética
 - **RNA** – Ácido ribonucleico
 - **SFC** – Síndrome de fatiga crónica
 - **SIR** – Razón estandarizada de incidencia
 - **SLL** – Linfoma linfocítico de células pequeñas
 - **SMR** – Razón estandarizada de mortalidad
 - **SNC** – Sistema nervioso central
 - **SNP** – Sistema nervioso periférico

-
- **SS** – Síndrome de Sjögren
 - **SSp** – SS primario
 - **TAC** – Tomografía axial computerizada
 - **TSH** – Hormona estimuladora del tiroides
 - **VEB** – Virus Epstein Barr
 - **VHC** – Virus de la hepatitis C
 - **VHH-6** – Virus herpes humano tipo 6
 - **VIH** – Virus de la inmunodeficiencia humana
 - **VSG** – Velocidad de sedimentación globular

ÍNDICE DE TABLAS

TABLA 1. Fechas a destacar en la historia del SS	33
TABLA 2. Prevalencia e incidencia del SSp	35
TABLA 3. Prevalencia de hipergammaglobulinemia policlonal en el SSp . . .	60
TABLA 4. Deficiencias de inmunoglobulinas en pacientes con SSp	62
TABLA 5. Prevalencia de anemia en pacientes con SS	67
TABLA 6. Pacientes con SSp y causas infrecuentes de anemia	68
TABLA 7. Pacientes con SSp y AHA1: tratamientos recibidos y evolución . .	69
TABLA 8. Prevalencia de leucopenia en pacientes con SS	73
TABLA 9. Pacientes con SSp y neutropenia: casos publicados	75
TABLA 10. Prevalencia de trombocitopenia en pacientes con SS	77
TABLA 11. Trombocitopenia grave (<50,000) en pacientes con SSp	78
TABLA 12. Criterios gammagráficos de afección de las glándulas salivales	85
TABLA 13. Criterios para la clasificación del SSp	89
TABLA 14. Prevalencia de linfoma en el SSp según diferentes autores . . .	99
Tabla 15. Subtipos histológicos de los linfomas de células B descritos en pacientes con SS	109
TABLA 16. Mieloma múltiple en pacientes con SS	111
TABLA 17. Linfomas T en pacientes con SS	112
TABLA 18. Enfermedad de Hodgkin en pacientes con SS	113
TABLA 19. Afección extranodal en pacientes con SSp y LNH	115
TABLA 20. Características clínicas e inmunológicas que se han relacionado con la aparición de un síndrome linfoproliferativo en el SSp	128
TABLA 21. Asociación entre autoanticuerpos y manifestaciones clínicas y analíticas del SSp	152

TABLA 22. Manifestaciones clínicas y analíticas asociadas con las inmunoglobulinas monoclonales, crioglobulinas y complemento	158
TABLA 23. Riesgo de desarrollo de neoplasias hematológicas y no hematológicas en pacientes con SSp respecto a la población general . . .	165
TABLA 24. Riesgo de desarrollar otras neoplasias hematológicas en pacientes con SSp	170
TABLA 25. Predictores epidemiológicos de linfoproliferación en pacientes con SSp	171.
TABLA 26. Predictores clínicos de linfoproliferación en pacientes con SSp	174
TABLA 27. Predictores inmunológicos de linfoproliferación en pacientes con SSp	180
TABLA 28. Prevalencia de mortalidad en pacientes con SSp	181
TABLA 29. Razón estandarizada de mortalidad en pacientes con SSp .	183
TABLA 30. Causas de mortalidad en los pacientes con SSp	185
TABLA 31. Predictores epidemiológicos de mortalidad en pacientes con SSp	187
TABLA 32. Predictores clínicos e histopatológicos de mortalidad en pacientes con SSp	188
TABLA 33. Predictores inmunológicos de mortalidad en pacientes con SSp	192
TABLA 34. Factores pronósticos en el SSp obtenidos en los estudios prospectivos	194

ÍNDICE DE FIGURAS

FIGURA 1. <i>Henrik Sjögren</i>	32
FIGURA 2. <i>Relaciones anatómicas de glándulas salivales y de sus conductos excretores</i>	36
A) <i>Diagrama de una glándula salival normal con sus conductos y acinos</i>	
B) <i>Infiltrado linfocitario que destruye los acinos y debilita el conducto</i>	
FIGURA 3. <i>Sequedad oral. Lengua fisurada</i>	40
FIGURA 4. <i>Sequedad ocular. Úlcera corneal</i>	41
FIGURA 5. <i>Vasculitis cutánea en un paciente con SS</i>	44
FIGURA 6. <i>Afectación intersticial pulmonar (TAC pulmonar de alta resolución)</i>	47
FIGURA 7. <i>Crioglobulinas</i>	83
FIGURA 8. <i>Gammagrafía salival en un paciente con síndrome de Sjögren. Ausencia de captación del radiotrazador en las glándulas submaxilares y disminución de la concentración del mismo en las parótidas</i>	85
FIGURA 9. <i>Imagen por RM de glándulas parótidas normales en secuencia T2</i>	86
FIGURA 10. <i>Ojo seco. Tinción con Rosa de Bengala</i>	87
FIGURA 11. <i>Infiltrado linfocitario en una biopsia salival</i>	88
FIGURA 12. <i>Opciones terapéuticas en el SS</i>	94
FIGURA 13. <i>Linfoma MALT ocular en una paciente con SS e infección crónica por el VHC</i>	116
FIGURA 14. <i>Aparición de afección extraglandular a lo largo del seguimiento de la cohorte de pacientes con SSp</i>	151

FIGURA 15. Razón estandarizada de incidencia (SIR) para el desarrollo de linfoma en distintas series de pacientes con SSp 169

FIGURA 16. Desarrollo de linfoma en la cohorte de pacientes con SSp
.....172

FIGURA 17. Supervivencia de la cohorte de pacientes con SSp 182

FIGURA 18. Razón estandarizada de mortalidad (SMR y 95% CI) en los diversos trabajos publicados183

FIGURA 19. Causas de mortalidad en los pacientes con SSp 186

ANTECEDENTES DEL TEMA

1. 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 (Tabla 1) (1-15), 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 (Figura 1), englobó dichas manifestaciones en un trastorno autoinmune generalizado que presentaba además otros signos de afección sistémica, como artritis o anemia (7).



FIGURA 1. Henrik Sjögren

TABLA 1. Fechas a destacar en la historia del SS

Autor	Año	Datos históricos
Leber (1)	1882	Describe la queratitis filamentosa
Mikulicz (2)	1892	Parotidomegalia
Hadden (3)	1888	Uso del jaborandi (pilocarpina) para la xerostomía
Gougerot (4)	1926	Descripción de sequedad de mucosas como parte de un síndrome
Houwer (5)	1927	Asociación a artritis
Albrich (6)	1928	Infiltrado inflamatorio linfocítico en queratitis filamentosa
Sjögren (7)	1933	Queratoconjuntivitis sicca - Enfermedad sistémica - Análisis histológico
Morgan y Raven (8)	1952	Uso del término “síndrome de Sjögren” en publicación científica
Morgan y Castleman (9)	1953	La descripción de Mikulicz = Sjögren
Jones (10)	1958	Presencia de autoanticuerpos
Bunim y Talal (11)	1963	Asociación de linfoma al SS
Bloch et al (12)	1965	Descripción completa de 62 casos
Chisholm et al (13)	1968	Criterios de análisis histopatológico
Moutsopoulos et al (14)	1979	Distinción entre SS primario y secundario
Moutsopoulos (15)	1994	Introducción del término “Epitelitis autoinmune”

1.1. Epidemiología

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. 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.

Los estudios realizados en otras enfermedades autoinmunes sistémicas muestran una prevalencia de SS en el 7% de pacientes con artritis reumatoide (AR) (16), en el 20-30% de los pacientes con esclerosis sistémica (ES) (17) o lupus eritematoso sistémico (LES) (18,19). Se ha descrito síndrome seco en el 42% de 55 pacientes con enfermedad mixta del tejido conectivo (EMTC) (20). La relación con otras enfermedades autoinmunes, como la esclerosis múltiple (EM) (21,22) o la enfermedad celiaca (23), también ha sido analizada recientemente.

La prevalencia del SSp varía del 0.02 al 13.3% de acuerdo a los estudios publicados (24-35) (Tabla 2). Sin embargo, los distintos criterios clasificatorios y los métodos epidemiológicos utilizados dificultan la interpretación de estas diferencias. En los estudios muestrales, la prevalencia del SSp varía del 0.77 al 3.3%. Se han encontrado prevalencias similares en los estudios epidemiológicos poblacionales, (0.02 al 2.70%) (26-28). Sin embargo, se han publicado prevalencias superiores (3.3-4.8%) (24,25) en ciertos grupos poblacionales como en población geriátrica hospitalizada y, recientemente, Sanchez-Guerrero et al (34), encontraron una prevalencia del 13.3% en 300 pacientes ambulatorios pertenecientes a los servicios de medicina interna y reumatología en un hospital mexicano de tercer nivel.

La incidencia del SSp en la población general se ha analizado en 3 estudios, y a diferencia de la variabilidad encontrada en los estudios de prevalencia del SSp, los estudios de incidencia han encontrado resultados muy similares. Pillemer et al (en población estadounidense –32-) y Plesivcnik et al (en población eslovena – 33-) encontraron una incidencia de 3,9 por 100,000 habitantes, mientras que

Alamanos et al (35), encontraron una incidencia de 5,3 por 100,000 habitantes en población griega.

TABLA 2. Prevalencia e incidencia del SSp

Autor (referencia)	País	Año	Criterios SS	Prevalencia	Incidencia anual
Whaley et al (24)	Inglaterra	1972	NE	3.30%	-
Drosos et al (25)	Grecia	1988	NE	4.80%	-
Jacobsson et al (26)	Suecia	1989	NE	2.70%	-
Zhang et al (27)	China	1995	Europeos	0.77%	-
			San Diego	0.33%	-
Miyasaka (28)	Japón	1995	Japoneses	0.02%	-
Dafni et al (29)	Grecia	1997	Europeos	0.60%	-
Thomas et al (30)	Inglaterra	1998	Europeos	3.30%	-
Tomsic y Rozman (31)	Eslovenia	1999	Europeos	0.60%	-
Pillemer et al (32)	EUA	2001	NE	-	3.9/100,000
Plesivcnik et al (33)	Eslovenia	2004	Europeos	-	3.9/100,000
Sánchez-Guerrero et al (34)	México	2005	AE	13.30%	-
Alamanos et al (35)	Grecia	2006	AE	0.09%	5.3/100,000

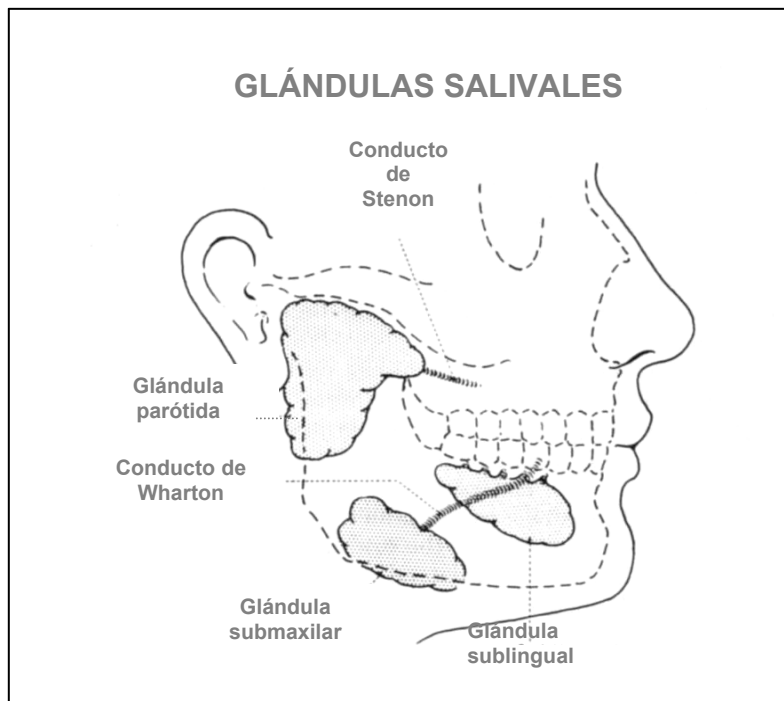
NE, no especificado; **AE**, criterios americano-europeos

1.2. Etiopatogenia

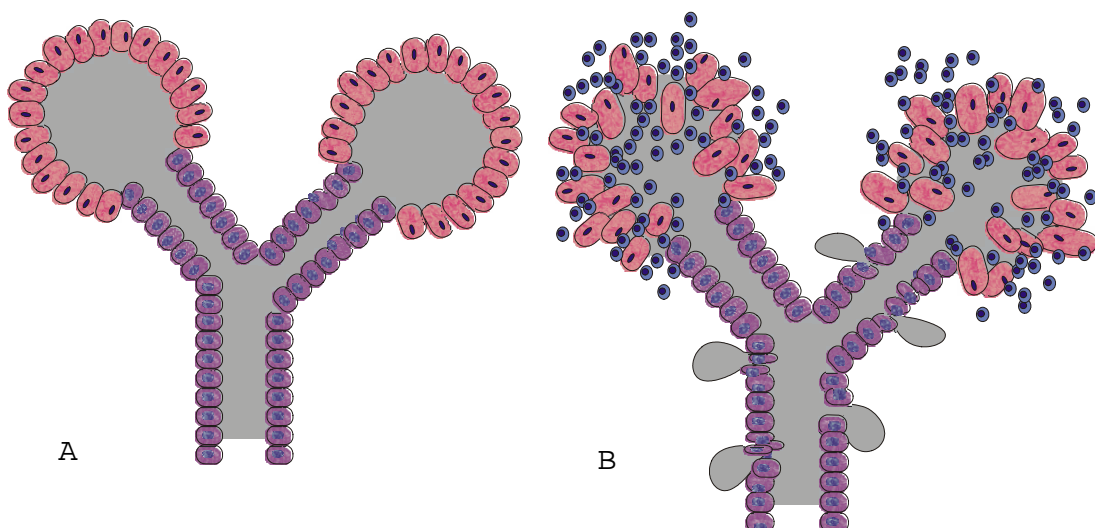
No se conoce adecuadamente la etiopatogenia del SS, aunque se ha propuesto la existencia de factores genéticos predisponentes sobre los que podrían actuar factores exógenos (principalmente infecciones víricas) y factores neurohormonales. Las principales características patogénicas del SS son la infiltración glandular exocrina por linfocitos T y la hiperestimulación de los linfocitos B (Figura 2). 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). 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 (36). La hiperestimulación de linfocitos B por parte de los linfocitos T activados originaría la producción de numerosos autoanticuerpos.

FIGURA 2. Relaciones anatómicas de glándulas salivales y de sus conductos excretores



- A) Diagrama de una glándula salival normal con sus conductos y acinos
B) Infiltrado linfocitario que destruye los acinos y debilita el conducto



1.2.1. Autoantígenos

Se han sugerido recientemente moléculas propias como la ζ -fodrina y las aquoporinas como posibles autoantígenos. La ζ -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 SSp (37), especialmente en formas infantiles y juveniles (38,39). 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 (40). 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 la glándula lagrimal es similar en SS y controles (41-43).

1.2.2. Predisposición genética

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 SSp 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 (44). Los estudios monogénicos más recientes se han centrado en el estudio de los polimorfismos de genes que codifican ciertas citocinas como la IL-10 (45-47), proteínas reguladoras como la proteína secretora rica en cisterna 3 (CRISP-3) (48) o la lectina fijadora de manano (MBL) (49).

1.2.3. Infecciones víricas

Numerosos estudios sugieren que las infecciones víricas juegan un papel importante en la etiopatogenia del SS, especialmente en el caso de aquellos virus con un marcado tropismo salival. La orofaringe podría ser el reservorio de dichos virus, que permanecen habitualmente en estado latente bajo el control de la inmunidad local. En determinados individuos, genéticamente predispuestos, los virus podrían ser capaces de infectar las células epiteliales, e inducir la presentación de neoantígenos que iniciarían una respuesta anómala autoinmunitaria. Los principales agentes víricos implicados son los herpesvirus [virus de Epstein-Barr (VEB), citomegalovirus (CMV), virus herpes humano tipo 6 (VHH-6)], retrovirus [virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y virus de la leucemia T humana (HTLV-I)], virus de la hepatitis (VHC) y parvovirus B19 (PV-B19). Mención especial merece el VHC, que podría ser el principal factor etiopatogénico en un subgrupo de pacientes con SS que presentan afección hepática y/o crioglobulinemia mixta (CM) (50).

1.3. 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.

1.3.1. Mucosa oral

Los síntomas relacionados con la xerostomía suelen iniciarse de forma insidiosa (Figura 3). Según el grado de intensidad de afección, el paciente puede presentar dificultad para hablar y comer (especialmente alimentos sólidos) y como consecuencia, perder peso, presentar halitosis, alteración del sabor de los alimentos, disestesias, 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 conseguir un alivio rápido de los síntomas. Con la hiposecreción salival se pierde el efecto tampón de la saliva y se incrementa la aparición de caries por el predominio de la 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* (51). En los pacientes con SS, la prevalencia de candidiasis oral alcanza el 70%. Se manifiesta con síntomas de ardor y quemazón bucal, además de intolerancia a los alimentos ácidos y picantes.

FIGURA 3. *Sequedad oral. Lengua fisurada*

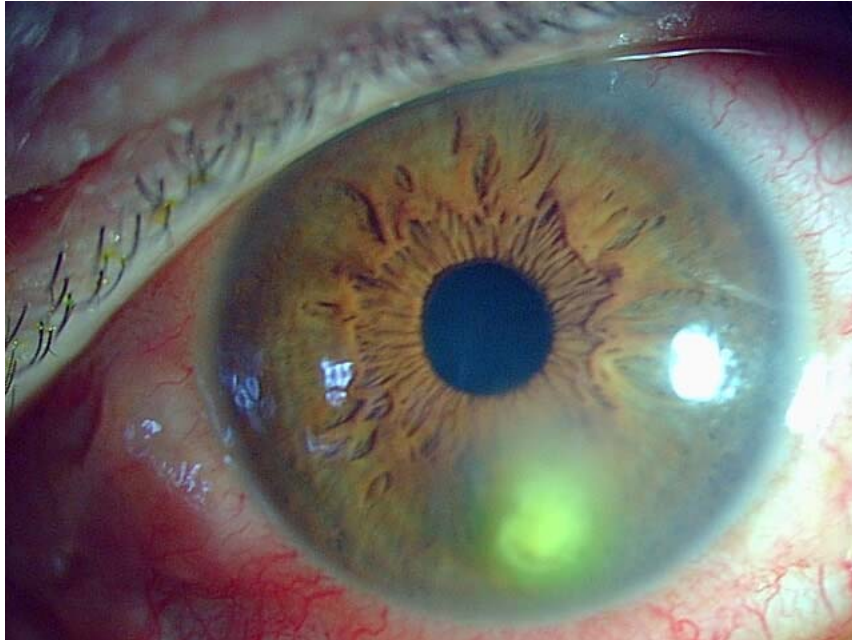


1.3.2. Mucosa ocular

Aparece en más del 90% de los pacientes y es la manifestación clínica más frecuente del SS (Figura 4). La expresión que refieren es la sensación constante de tener arena o tierra en lo ojos. 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 “legañas” se evidencia por las mañanas. 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.

FIGURA 4. *Sequedad ocular. Úlcera corneal*



1.3.3. Afección de otras mucosas

La sequedad de mucosas ocurre en la práctica totalidad de los pacientes a nivel de la faringe, además de la boca. Aunque frecuente, 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 una

laringitis crónica en la cual la mucosa laríngea está persistentemente seca y consecuentemente conduce a la atrofia.

La afección de otras mucosas origina una amplia variedad de manifestaciones clínicas: síntomas atribuibles a la sequedad de la mucosa respiratoria (sequedad nasal, epistaxis o tos irritativa), sequedad cutánea (xerosis) secundaria a la disminución en la producción de sudor por la infiltración de las glándulas exocrinas, con sequedad y caída del cabello, y sequedad vulvovaginal con prurito vaginal y dispareunia en las mujeres que padecen la enfermedad.

1.3.4. Afección general

La sintomatología derivada de la afección general que presenta el paciente con SS es diversa y suele estar presente en una gran parte de los pacientes, siendo la fatiga, los dolores generalizados, el decaimiento y el insomnio las manifestaciones más frecuentes. En muchas ocasiones todos estos síntomas se relacionan con la existencia de una Fibromialgia (FM) asociada, lo que obliga a realizar un enfoque terapéutico multidisciplinario del paciente (52). El Síndrome de Fatiga Crónica (SFC) es otro proceso que cursa con afección general y que no tiene un tratamiento efectivo a largo plazo (53). Algunos estudios sugieren una mayor frecuencia de procesos alérgicos en los pacientes con SS. Antonen et al (54) han detectado una mayor frecuencia de alergias a diversos antibióticos, mientras que Tishler et al (55) han detectado una mayor presencia de reacciones alérgicas farmacológicas y de contacto, especialmente en los pacientes con anticuerpos anti-Ro/SS-A.

Se ha descrito fiebre intermitente hasta en un 40% de pacientes con SS, aunque sin grandes alteraciones en las proteínas de fase aguda como la proteína C reactiva (PCR) (a diferencia de la fiebre de origen infeccioso). La fiebre podría estar originada por elevados niveles de citocinas circulantes que reflejarían la actividad inmunoinflamatoria del SS. Su persistencia obliga a descartar procesos linfoproliferativos.

1.3.5. Piel

Las manifestaciones cutáneas del SS incluyen púrpura, eritema anular, erupciones similares al eritema multiforme, liquen plano, eritema nodoso 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. 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 SSp es la púrpura palpable, generalmente en las extremidades inferiores (Figura 5). 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”. Otras manifestaciones cutáneas incluyen máculas eritematosas y lesiones papulares. Con menos frecuencia 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 (56).

FIGURA 5. Vasculitis cutánea en un paciente con SS



Se han descrito otras lesiones cutáneas como el eritema anular, la paniculitis, el eritema nodoso, el síndrome de Sweet o el liquen plano en el SS (56).

1.3.6. Aparato locomotor

Las manifestaciones articulares más frecuentes son las poliartralgias, 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. 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 y el 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. Recientemente, Lindvall et al (57) analizaron la afección muscular en 48 pacientes con SS, y encontraron que el 44% manifestaban mialgias. Se realizaron 36 biopsias musculares, de las que el 72% mostraron signos inflamatorios. Sólo 5 (10%) pacientes presentaron datos clínicos e histológicos sugestivos de polimiositis y 8 datos histológicos compatibles con IBM (aunque ninguno de estos pacientes presentaba datos clínicos de miopatía).

1.3.7. Aparato respiratorio

La disfunción y la atrofia de las glándulas mucosas que recubren el árbol traqueobronquial originan una disminución de la secreción mucosa, 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 disminución del surfactante alveolar con producción de atelectasias laminares. La denominada “bronquitis sicca” se considera la principal afección respiratoria del paciente con SS, y suele manifestarse como una enfermedad pulmonar de pequeñas vías aéreas.

Los estudios sobre el 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

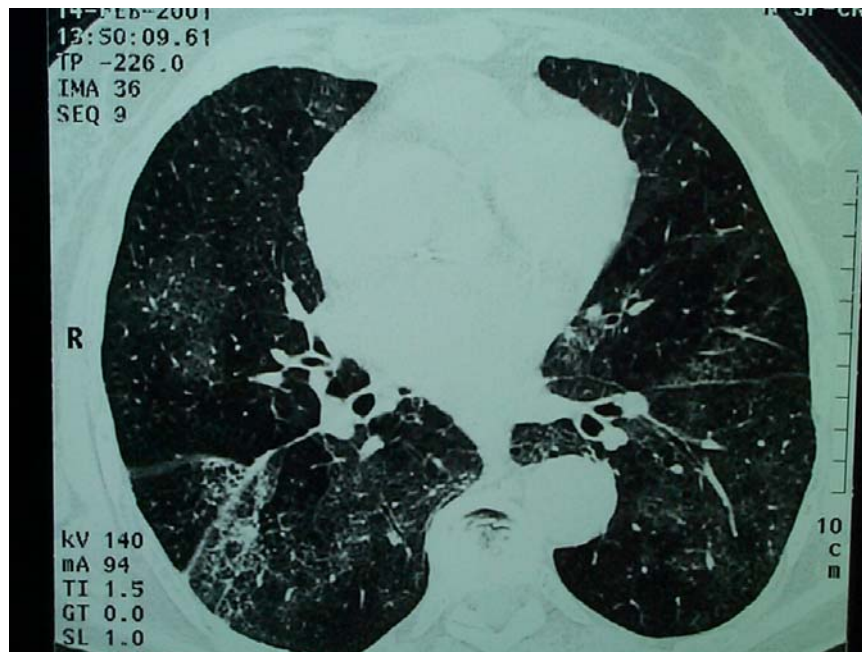
obstructiva varía desde la ausencia hasta el 50% (58). Se han realizado pocos estudios prospectivos, con resultados contradictorios, aunque la mayoría (59-61) no ha encontrado ningún cambio significativo en el funcionalismo respiratorio en pacientes seguidos entre 2 y 10 años. En otros estudios no se han detectado diferencias significativas en la capacidad de difusión del monóxido de carbono (DLCO) entre pacientes con SSp y controles. Los resultados de estos estudios deben interpretarse 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 (58).

La afección pulmonar intersticial puede observarse en el 5-10% de pacientes. La forma más frecuente es la neumonitis intersticial linfocítica (Figura 6). Algunos pacientes presentan un curso benigno con resolución o estabilización. Hatron et al (62) realizaron lavado broncoalveolar (LBA) a pacientes con SSp y SS secundario (con o sin síntomas respiratorios), demostrando que hasta el 50% de los pacientes con SSp asintomáticos y sin alteraciones radiológicas de enfermedad pulmonar tenía un LBA anormal (de predominio linfocítico en un 69% de casos).

La afección pleural no ha sido considerada como una manifestación extraglandular típica del SSp, por lo que su presencia hace sospechar la asociación con otra enfermedad autoinmune sistémica (especialmente LES) o bien neumonías recurrentes y atelectasias. Sin embargo, se han descrito casos aislados en los que la afección pleural ha constituido la primera manifestación de un SSp tras excluirse otras enfermedades autoinmunes de base (63). La hipertensión pulmonar constituye una manifestación poco frecuente del SS (64), aunque 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 suele ser mortal. La bronquiolitis obliterante con o sin neumonía organizada (65), es también una manifestación muy poco frecuente del SS. Se ha descrito también la asociación excepcional con amiloidosis pulmonar (66) y “shrinking lung” (67).

FIGURA 6. *Afectación intersticial pulmonar (TAC pulmonar de alta resolución)*



1.3.8. Afección cardiovascular

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 (68) han descrito 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 (69)

describieron, en una serie de 27 enfermos con SS y examen clínico cardiológico, la presencia de datos ecocardiográficos de pericarditis en 9 de ellos (33%) y de éstos, 4 habían presentado síntomas torácicos. Dada la escasa frecuencia de derrame pericárdico en el SSp, su presencia obliga a descartar la presencia de otras enfermedades autoinmunes o neoplásicas asociadas.

Asimismo, como consecuencia de la fibrosis pulmonar puede producirse "cor pulmonale" crónico. Es excepcional la presencia de miocarditis (70). El fenómeno de Raynaud se observa en el 20% de los casos, y su evolución suele ser benigna, produciendo raramente secuelas vasculares importantes (71). En 1998, Andonopoulos et al (72) encontraron que el 70% de pacientes con SS presentaban alteración en diversas pruebas cardiovasculares, aunque estudios posteriores no han confirmado esta elevada proporción (73,74).

1.3.9. Afección digestiva

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 SSp, 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. (75)

detectaron alteraciones de la motilidad esofágica en el 75% de los pacientes con SSp. Otro estudio realizado en pacientes con SSp (76), demostró que un 11% de ellos presentaban una afección del tramo proximal y un 22% del tramo distal. También se han descrito casos de acalasia y membranas esofágicas en pacientes con SSp (77).

Los estudios con fibrogastroscopia han revelado con relativa frecuencia la presencia de gastritis. A pesar de la existencia de una gastritis crónica, la anemia perniciosa ocurre sólo en el 3% de los casos. Las lesiones más comúnmente descritas son la gastritis crónica atrófica (78) con o sin anemia perniciosa asociada y el linfoma gástrico (79).

La afección intestinal en el SS no ha sido bien definida y se han descrito algunos casos de malabsorción y asociación con enfermedad celíaca. El intestino delgado y el colon pueden presentar infiltración inflamatoria.

1.3.10. Páncreas

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, en caso de existir, siempre estarán circunscritos al páncreas exocrino. No suele existir dolor abdominal, exceptuando en los casos raros de vasculitis pancreática asociada, ni esteatorrea. En ocasiones, las determinaciones séricas de las enzimas pancreáticas son útiles cuando se sospecha una afección pancreática incipiente (80-82), que puede manifestarse como una pancreatitis aguda o una pancreatitis crónica subclínica (83,84). Puede presentarse tanto en las formas primarias como secundarias del SS aunque las manifestaciones

clínicas típicas de la afección pancreática son poco habituales y no suelen acompañarse de insuficiencia pancreática exocrina. Los porcentajes varían según las técnicas utilizadas para el estudio de la función exocrina pancreática, siendo la alteración más comúnmente descrita, la disminución del volumen de secreción pancreática, utilizando la prueba de estimulación con secretina, o el test secretina-pancreozimina (85).

1.3.11. Hígado y vías biliares

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 VHC, 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 (86-88).

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 (HA) tipo 1 (89,90). No se conoce la frecuencia de asociación de la HA con el SS, pero probablemente sea muy inferior a la descrita

en la CBP, ya que las descripciones sobre HA y SS son excepcionales, aunque su identificación es importante dado el efecto beneficioso del tratamiento con glucocorticoides (91).

La colangitis autoinmune (CA) se caracteriza por presentar datos clínicos y de laboratorio de colestasis en presencia de AMA negativos y anticuerpos antinucleares (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 (CEP) es un proceso inflamatorio, esclerosante y obliterante que puede afectar a los conductos biliares extra o intrahepáticos. Se asocia en un 70% con la enfermedad inflamatoria intestinal (EII), fundamentalmente colitis ulcerosa (CU), aunque se ha descrito la asociación de CEP, pancreatitis crónica y SS (92). Además, los pacientes con SSp pueden presentar de forma excepcional, otros tipos de hepatopatías, como atrofia lobar hepática e hiperplasia nodular regenerativa (93).

1.3.12. Riñones

La incidencia de afección renal varía según los distintos autores, desde el 18.4% al 67% (94,95). De todas formas, recientes series que incluyen más de 400 pacientes muestran una prevalencia del 4-6% (96,97). La alteración más frecuentemente descrita es la nefritis intersticial (98) seguido de la glomerulonefritis (GMN) (99).

La afección tubulointersticial suele manifestarse como una acidosis tubular renal distal (ATRd), y se presenta la mayoría de las veces sin manifestaciones clínicas evidentes (100), aunque puede incrementar el riesgo de desarrollar litiasis

renal y de forma excepcional nefrocalcinosis (101). En series más recientes, se ha descrito un 11-33% de ATRd, siendo la forma incompleta el tipo de presentación más frecuente (102,103). En la mayoría de pacientes, la acidosis solo se manifiesta después de la sobrecarga con cloruro amónico (104). La acidosis renal tubular proximal (ATRp), con o sin las manifestaciones del síndrome de Fanconi (glucosuria, aminoaciduria, fosfaturia y uricosuria) es infrecuente en pacientes con SSp.

La GMN en pacientes con SSp obliga a descartar, en primer lugar, otras causas de GMN. Las lesiones más habitualmente observadas son la GMN mesangial, la GMN membranoproliferativa y la GMN membranosa (105,106). En el trabajo de Goules et al (96) se analizan biopsias renales de 20 pacientes con SS, observándose GMN mesangial en 5 casos, caracterizada clínicamente por discreta hematuria, proteinuria, hipertensión e insuficiencia renal moderada, y GMN membranoproliferativa en otros 4, con una combinación variable de síndrome nefrítico y nefrótico. Ocho de los pacientes presentaron CM.

1.3.13. 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 cognoscitivas, meningitis asépticas, 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 (107). 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 EM, y recientes estudios han mostrado una mayor prevalencia de síndrome seco en pacientes con EM. Por otra parte, la presencia de lesiones de la sustancia blanca en las pruebas de imagen [tomografía axial computerizada (TAC) o resonancia magnética (RM)] es frecuente en pacientes con SSp, aunque su significado clínico no está esclarecido (108,109).

La afección del SNC en el SS también incluye la existencia de migraña (109), trastornos psiquiátricos (depresión, hipocondriasis, somatización) y trastornos cognitivos con dificultad en la capacidad de concentración y atención (107,110). Las manifestaciones neuropsiquiátricas van desde trastornos afectivos como depresión o hipomanía a trastornos de la personalidad como la histeria o la psicosis, las crisis de pánico y la ansiedad entre otros casos, siendo más frecuente la depresión que ocurre hasta en el 50% de los pacientes (110).

1.3.14. Sistema nervioso periférico

La afección del sistema nervioso periférico (SNP) se observa en el 10-45% de los pacientes con SS y las formas de presentación más frecuentes 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.

En las diversas series de pacientes con SSp que analizan los casos de afección del SNP, así como la forma de presentación (111), la afección del SNP se describe en el 18% de un total de 1025 pacientes estudiados, aunque las cifras oscilan ampliamente según los estudios desde el 3% al 44%. En estas series 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 (111).

La polineuropatía mixta sensitivo-motora es la forma más frecuente en el SSp. Su distribución característica es distal y simétrica, generalmente con predominio de la afección sensitiva, en forma de parestesias dolorosas y disestesias, o leves hipoestesias en guante o calcetín. Suele predominar en las extremidades inferiores, es generalmente leve, no discapacitante y de tipo axonal, producida por isquemia secundaria a vasculitis en los "vasa nervorum". Por otra parte, 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. 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 extremidades inferiores (112). Se han publicado 19 casos de mononeuritis múltiple en pacientes con SS, causada por isquemia secundaria a vasculitis de los “vasa nervorum”. Finalmente, los síndromes de atrapamiento (carpal, ulnar o tarsal generalmente) son otra forma común de manifestación neurológica en el SS.

Descrita por primera vez en el SS por Kaltreider y Talal en 1969 (113), 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 hiperestésias o parestésias 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 generalmente está presente pero no suele ser grave y es frecuente la afección del reflejo corneal. La afección del gusto, cuando ocurre suele ser ipsilateral (114). 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 de varios pares. Las plexopatías braquiales o las polirradiculoneuropatías son otros tipos de neuropatías descritos en pacientes con SS (111).

1.3.15. Otras manifestaciones

a) Tiroides

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% (115-119). En un estudio reciente de casos y controles (120), se analizaron 160 pacientes con SSp 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 SSp, con una prevalencia de anticuerpos anti-tiroglobulina (anti-Tg) anti-peroxidasa tiroidea (anti-TPO) de hasta el 25% de pacientes. Por otra parte, otro estudio (121) encontró que hasta un tercio de los pacientes con enfermedad tiroidea autoinmune presentaban características clínicas típicas del SSp (xerostomía y xeroftalmía), lo que apoya la hipótesis de que el SSp y la enfermedad tiroidea autoinmune son 2 enfermedades estrechamente relacionadas entre sí.

El perfil clínico en más de la mitad de los pacientes con SSp y afección tiroidea es generalmente un hipotiroidismo subclínico con elevación temprana de la hormona estimuladora del tiroides (TSH). El hipertiroidismo autoinmune ha sido descrito de forma excepcional en pacientes con SSp (118,120).

b) Afección otorrinolaringológica

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 asociada 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 (122).

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 ha detectado hipoacusia en 34 (22%), aunque los porcentajes oscilan de forma importante entre el 5% y el 46%. Respecto a los parámetros inmunológicos, Tumiatti et al (123) han observado una mayor presencia de anticuerpos anticardiolipina (aCL), aunque dicha asociación no ha sido corroborada por trabajos más recientes (124).

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 SS. Otra clínica frecuente que se observa en los pacientes con el SS son las alteraciones del gusto y del olfato (122).

1.4. Alteraciones Analíticas

El SS es una enfermedad autoinmune de evolución crónica caracterizada por una respuesta inflamatoria progresiva en las glándulas salivales y lacrimales, que puede afectar de igual manera a órganos extraglandulares. Al igual que en otras enfermedades autoinmunes sistémicas, las alteraciones hematológicas no son raras dentro del SS, e incluso pueden ser la primera manifestación en algunos pacientes. Por otra parte, la determinación sérica de diversas proteínas circulantes puede ser importante en el seguimiento clínico de estos pacientes, y datos analíticos como la hipergammaglobulinemia policlonal o la existencia de una velocidad de sedimentación globular (VSG) elevada, pueden orientar al diagnóstico de SS.

1.4.1. Alteraciones de las proteínas séricas

Las anomalías en la concentración de las proteínas séricas contribuyen al igual que las alteraciones hematológicas, al gran espectro de manifestaciones biológicas que conforman el SS.

a) Reactantes de fase aguda

La VSG suele estar elevada en la mayoría de los pacientes con SS e incluso puede sobrepasar los 50 mm en la primera hora en más del 60% de los pacientes (125). En muchas ocasiones, una VSG elevada se relaciona de forma directa con una elevación importante de las proteínas circulantes, especialmente a expensas de una marcada hipergammaglobulinemia. Se han encontrado elevaciones mayores de la VSG en aquellos pacientes con

anticuerpos Ro/La (+) (126), describiéndose como un factor predictivo de evolución a SSp en pacientes con síndrome seco (127).

La cuantificación de las proteínas totales puede ser superior a 75 g/l en un 80% de los casos y en el proteinograma, las fracciones $\zeta 1$ y $\zeta 2$ pueden estar elevadas en un 20% de los casos (125). Finalmente, no se han realizado estudios sobre el papel diagnóstico de la PCR en el SS, aunque en un estudio preliminar (128) se han descrito valores normales en 22 de 24 pacientes con SSp respecto a pacientes con SS asociado a AR. Por otra parte, Davidsson et al (126) no han encontrado diferencias significativas respecto a el valor medio de la PCR en pacientes con SSp agrupados según su perfil inmunológico (seronegativo, ANA/FR o Ro/La). Es posible que la principal utilidad de la PCR en el SSp sea el diagnóstico diferencial entre la infección y la actividad sistémica de la enfermedad.

1.4.2. Alteraciones de las gammaglobulinas

La elevación de las gammaglobulinas séricas es uno de los principales datos analíticos característicos del SS, con una prevalencia que puede alcanzar hasta el 70% de los casos (125). Otros tipos de alteraciones descritos son la aparición de una banda monoclonal y la existencia de hipogammaglobulinemia o déficits de ciertas inmunoglobulinas.

a) Hipergammaglobulinemia policlonal

La hipergammaglobulinemia policlonal es uno de los datos analíticos más característicos del SSp y es el reflejo directo de la hiperactividad linfocitaria característica de la enfermedad. Aunque se ha descrito tanto en el

SSp como en el secundario, ya en los estudios clásicos de los años 70 se consideró como un dato más representativo de la forma primaria de la enfermedad.

Aunque en los estudios clásicos (12,129) se describe la existencia de hipergammaglobulinemia en casi el 100% de los pacientes con SS, estudios posteriores describen porcentajes inferiores que oscilan entre el 36-42% (12,129-132) (Tabla 3).

TABLA 3. Prevalencia de hipergammaglobulinemia policlonal en el SSp

Autor	Año	Pacientes (n)	Criterios SS	Hipergammaglobulinemia n (%)	Definición
Bloch et al (12)	1965	62	NE	62 (100)	>1.4g/100 ml
Martínez et al (129)	1979	30	Bloch	29 (97)	NE
Alexander et al (130)	1983	75	NE	27 (36)	>4g/l
Sutcliffe et al (131)	1998	72	Europeos	26 (36)	NE
Skopouli et al (132)	2000	261	Europeos	109 (42)	>2g/l
TOTAL		500		253 (50%)	

NE, no especificado

Alexander et al (130) encontraron cifras de gammaglobulinas >4g/l en el 36% de pacientes con SS, mientras que en el estudio reciente de Skopouli et al (132) se encontró una hipergammaglobulinemia (>2g/l) en el 42% de los pacientes con SS.

Los trastornos ocasionados por la elevación de las gammaglobulinas son excepcionales y no suelen observarse fenómenos clínicos de hiperviscosidad ni

defectos en la acidificación renal causados por la hipergammaglobulinemia, aunque Skopouli et al (132), describieron un paciente con una importante hipergammaglobulinemia que murió por un tromboembolismo pulmonar severo. En cambio, la relación entre la hipergammaglobulinemia y la afección cutánea en forma de púrpura fue descrita en pacientes con SS en los años 60 y 70, bajo el nombre de púrpura hiperglobulinémica de Waldenström, considerándose incluso como una entidad independiente (133,134). Posteriormente se ha comprobado que en los pacientes con SSp, la existencia de púrpura e hipergammaglobulinemia probablemente forman parte del conjunto de manifestaciones extraglandulares y biológicas asociadas al SSp. Finalmente, la existencia de hipergammaglobulinemia se ha asociado con la positividad de los anticuerpos anti- Ro/SSA. Alexander et al (130) encontraron que los pacientes que muestran positividad ante dichos anticuerpos son serológicamente más reactivos que aquellos que no los presentan.

Respecto a la elevación específica de las subclases de inmunoglobulinas, lo más frecuente es el aumento de la IgG $>1.5\text{gr/L}$, que se ha reportado en el 80% de los casos (125) y algún estudio ha demostrado que los pacientes con síndrome seco y niveles elevados de IgG, acaban por desarrollar con más frecuencia un SSp (127). Los niveles de IgA suelen ser normales, aunque los de IgA secretora suelen ser el doble de lo normal (125). Los niveles de IgM generalmente son normales (125), aunque se han observado elevaciones policlonales en pacientes con SS asociado a esclerodermia (ES) o a la presencia de niveles elevados de factor reumatoide (FR).

b) Hipogammaglobulinemia y déficits de inmunoglobulinas

La presencia de hipogammaglobulinemia en pacientes con SS se ha considerado clásicamente como presagio de linfoma maligno. Bloch et al (12) encontraron una prevalencia de hipogammaglobulinemia del 3% (2 de 62 pacientes), los 2 casos asociados a reticulosarcomas. Por otra parte, estudios recientes han encontrado que cerca de un 20% de pacientes con SSp presentan cifras bajas (<1.5g/l) de gammaglobulinas, un dato analítico asociado a una menor frecuencia de anticuerpos anti-Ro y anti-La (135).

Por otra parte, se han descrito algunos casos de deficiencias de inmunoglobulinas asociadas al SSp. La inmunodeficiencia descrita con más frecuencia en el SS es el déficit de IgA, aunque debe considerarse como una asociación muy infrecuente ya que desde 1971 sólo se han reportado 7 casos (136-142) (Tabla 4).

TABLA 4. Deficiencias de inmunoglobulinas en pacientes con SSp

Autor	Año	Pacientes (n)	Edad	Sexo	Déficit Ig	Infecciones repetidas
Amman et al (136)	1971	2	NE	NE	IgA	-
Rodríguez et al (137)	1976	1	46	M	IgA	-
Pérez-Peña et al (138)	1978	1	39	M	IgA	-
Steuer et al (142)	1996	1	24	H	IgA	-
Wanchu et al (143)	1998	1	NE	NE	IgA	-
Montecucco et al (140)	1986	1	27	H	IgA, IgG	-
Eriksson et al (141)	1994	6	NE	NE	IgG2	-
Matter et al (139)	1985	1	53	M	IgG2, IgG4	Respiratorias

M, mujer; **H**, hombre; **NE**, no especificado; **Ig**, inmunoglobulina

En los 7 pacientes descritos con SS y deficiencia selectiva de IgA, sólo se han descrito infecciones de repetición en un paciente y episodios de parotiditis en otros 2.

Otro trastorno menos frecuente es la deficiencia de IgG2, que se ha relacionado con una mayor susceptibilidad a infecciones bacterianas neumocócicas (139). Sin embargo, Eriksson et al (141) mencionan que los pacientes con SS pueden tener una deficiencia de IgG2 a pesar de tener niveles elevados de IgG, y que tal deficiencia no predispone por sí sola a desarrollar infecciones.

c) Inmunoglobulinas monoclonales circulantes

La existencia de inmunoglobulinas monoclonales circulantes es un dato frecuente en pacientes con SS, ya que se piensa que las inmunoglobulinas monoclonales y el FR se producen en etapas tempranas de forma local en las glándulas salivales de estos pacientes. Aunque la aparición de un pico monoclonal cuantitativamente importante puede ser la primera manifestación biológica del desarrollo de un proceso linfoproliferativo, no es infrecuente observar en pacientes con SSp, la existencia de una gammapatía monoclonal de significado incierto (GMSI) que obliga a descartar su asociación con un síndrome crioglobulinémico y a realizar en estos pacientes un estrecho seguimiento clínico (144). Mediante electroforesis en gel de agarosa de alta resolución, capaz de detectar cantidades mínimas de gamaglobulinas indetectables por métodos electroforéticos de rutina, se pueden detectar cadenas monoclonales en el 47% de los pacientes en suero y en el 76% en orina (125). En un estudio de 1983, se observó la presencia de cadenas ligeras

monoclonales en el 100% de los pacientes con SS que presentaban manifestaciones extraglandulares frente al 22% de pacientes que presentaban exclusivamente un síndrome seco (145). En un estudio japonés (146) se describió la presencia de cadenas ligeras monoclonales en el 70% de los pacientes con SS y manifestaciones extraglandulares, además de encontrar bandas ligeras en orina. En este estudio, se describieron 18 pacientes con SS e inmunoglobulinas monoclonales: 8 bandas de tipo IgA, 4 IgG, 4 IgM y 2 con doble banda monoclonal (IgM κ /IgG κ e IgA κ /IgG κ). Por otra parte, se revela la importancia de la GMSI como complicación del SS en un grupo de pacientes japoneses y no japoneses. En ambos grupos, las inmunoglobulinas monoclonales predominantes fueron: 27 IgM, 11 IgA, 6 IgG y una proteína de Bence Jones en un paciente japonés (146).

d) η 2 microglobulina

La η 2 microglobulina es una proteína de bajo peso molecular (11.700 daltons) secretada por células nucleadas (linfocitos y otras células); forma la cadena ligera de los antígenos leucocitarios humanos (HLA) y se une de forma no covalente a diversas glucoproteínas transmembrana, como a la molécula HLA clase I. Normalmente se encuentra en concentraciones bajas en suero, líquidos corporales y secreciones (147).

Los niveles de η 2 microglobulina en suero se encuentran elevados en pacientes con SS y esta elevación se ha relacionado con algunos aloantígenos de histocompatibilidad. En un estudio realizado en 24 pacientes con SS se encontró que en aquellos con elevación de la η 2 microglobulina predominaba el haplotipo HLA DR3 y en menor frecuencia el B8 (148). Por otra parte, los

niveles de η 2 microglobulina se han considerado como un factor predictivo de evolución a SSp en pacientes con síndrome seco (127).

También se han detectado niveles elevados de η 2 microglobulina en las glándulas salivales de pacientes con SSp, indicando de esta manera su relación con el grado de infiltración linfocitaria. En un estudio realizado en 49 pacientes con sospecha de SS se encontró una concentración elevada en saliva de la η 2 microglobulina ($\geq 4 \mu\text{g/ml}$) en 35% de ellos, todos diagnosticados de SSp, mientras que el 65% restante, presentaron un SS asociado o bien un síndrome seco (147).

Además de la elevada concentración de la η 2 microglobulina presente en las glándulas salivales de pacientes afectados con SSp, también se han encontrado niveles significativos de esta proteína en suero de pacientes con diversas afectaciones extraglandulares, especialmente a nivel pulmonar, nefrológico y linfoproliferativo.

Se ha propuesto que concentraciones elevadas de la η 2 microglobulina en pacientes con enfisema pulmonar se asocian con la existencia de una enfermedad obstructiva de las vías aéreas pequeñas, siendo los niveles de esta proteína en suero inversamente proporcionales a la capacidad vital forzada (CVF), volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV1) y la DLCO (149). También se han descrito niveles elevados de η 2 microglobulina en pacientes con SSp y alveolitis linfocítica o neutrofílica (62).

Por otro lado, se ha estudiado la relación entre niveles elevados de η 2-microglobulina y la afección renal en el SS. Pertovaara et al (150) encontraron ATRdI en 18 de 55 pacientes (33%), los cuales mostraron niveles elevados de η 2 microglobulina en suero respecto a los pacientes con capacidad de

acidificación normal. Esto sugiere que los niveles elevados de η_2 microglobulina en pacientes con afección renal, traducen la existencia de una prolongada activación linfocitaria y por lo tanto, reflejan la severidad del SS. También se observó una correlación entre la presencia de niveles elevados de η_2 microglobulina con la existencia de hipertensión y una duración prolongada de los síntomas de sequedad. Finalmente, también se ha relacionado la existencia de niveles elevados de la η_2 microglobulina con la presencia de tumores malignos. Michalsky et al (147), encontraron una elevación de la η_2 microglobulina en el 77% de pacientes con SS asociado a linfoma o pseudolinfoma.

De acuerdo con lo descrito anteriormente, la detección de la η_2 microglobulina en saliva y suero puede ser un método útil y sencillo para estimar el grado de infiltración linfocitaria activa en los órganos afectados por el SS. También se podría utilizar como un parámetro útil de laboratorio en respuesta al tratamiento, ya que el incremento en proliferación y aumento de masa linfoidea se correlaciona con los niveles de η_2 microglobulina (147).

1.4.3. Alteraciones hematológicas

La existencia de alteraciones hematológicas es un dato analítico que con frecuencia nos encontramos en pacientes con SSp. Diversos autores han descrito alteraciones analíticas en el 40 y el 50% de los pacientes con SSp. Aunque en la mayoría de las ocasiones dichas alteraciones no poseen una traducción clínica, se han descrito diversos casos de debut de un SSp por una hemocitopenia grave y sintomática.

a) Alteraciones en la serie roja

La anemia está presente entre el 16 y el 50% (según las distintas series) de los pacientes con SS (12,129,130,132,151) (Tabla 5).

TABLA 5. Prevalencia de anemia en pacientes con SS

Autor	Año	Parámetro utilizado	Pacientes (n)	Anemia n (%)
Bloch et al (12)	1965	Htc<38%	62	15 (24)
Martínez et al (129)	1979	NE	30	15 (50)
Alexander et al (130)	1983	Htc<35%	75	25 (33)
Ramakrishna et al (151)	1992	Hb<130g/l	27	10 (37)
Skopouli et al (132)	2000	Htc<35%	261	42 (16)
TOTAL			455	107 (24%)

Hcto, hematocrito; Hb, hemoglobina; NE, no especificado

En general, el tipo más frecuente de anemia es similar a la que se observa en las enfermedades inflamatorias crónicas, es decir, normocítica y normocrómica (125,129). Cabe mencionar que en ocasiones la anemia puede ser debida a causas farmacológicas (125) por ejemplo, a tratamientos prolongados con dosis altas de antiinflamatorios no esteroideos (AINES) (hemorragia digestiva) y corticoides (hipoplasia medular e insuficiencia renal).

Existen pocos estudios que hayan analizado las características de la anemia en el SS. En 1965, Bloch et al (12), encontraron anemia en 15/62 (24%) pacientes, aunque solamente 3 tenían un Hcto <30% (2 por una anemia ferropénica y 1 por un síndrome de Felty, en el cual la anemia revirtió tras la realización de una esplenectomía). Alexander et al (130), en un estudio realizado en 75 pacientes, encontraron anemia en un 33% de pacientes siendo la mayoría de ellos anti-Ro/SSA (+). El anticuerpo anti-Ro/SSA puede coexistir

con marcadores de hiperrreactividad de células B (hipergammaglobulinemia, FR) y otras citopenias apoyando así una patogénesis autoinmune de la anemia (152). Ramakrishna et al (151) encontraron anemia en 10 de 27 pacientes (37%), aunque sólo describieron una causa evidente de anemia en 7 de ellos: 3 con anemia hemolítica autoinmune (AHAI), 2 con anemia refractaria asociada a síndrome mielodisplásico, 1 con aplasia pura de la serie eritrocitaria y otro paciente con anemia aplásica. Realmente, la mayoría de estos procesos hematológicos suelen ser una causa excepcional de anemia en el SSp que a continuación analizaremos por separado (130,132,141,151-163) (Tabla 6).

TABLA 6. *Pacientes con SSp y causas infrecuentes de anemia*

Autor	Año	Pacientes (n)	Edad	Sexo	Tipo de anemia
Chudwin et al (153)	1981	1	10	H	AHAI
Boling et al (154)	1983	1	71	M	AHAI
	1983	1	63	M	AHAI
Schattner et al (155)	1983	1	NE	NE	AHAI
Alexander et al (130)	1983	3	NE	NE	AHAI
Montecucco et al (141)	1986	1	27	H	AHAI
Ramakrishna et al (151)	1992	1	82	M	AHAI
	1992	1	51	M	AHAI
	1992	1	59	M	AHAI
Montane de la Roque et al (156)	1993	1	NE	NE	AHAI
Usui et al (157)	1998	1	50	M	AHAI
Schattner et al (152)	2000	1	32	M	AHAI
Skopouli et al (132)	2000	8	NE	NE	AHAI
Fye et al (158)	1980	1	41	M	Anemia aplásica
Yoshida et al (159)	1986	1	32	M	Anemia aplásica
Ramakrishna et al (151)	1992	1	64	M	Anemia aplásica
Quiquandon et al (160)	1997	1	28	H	Anemia aplásica
Williamson et al (161)	1970	2	NE	NE	Anemia perniciosa
Wegelius et al (162)	1970	1	NE	NE	Anemia perniciosa
Pedro- Bodet et al (163)	1993	1	76	H	Anemia perniciosa
Ramakrishna et al (151)	1992	1	65	H	Anemia refractaria
	1992	1	75	M	Anemia refractaria
Giordano et al (164)	1995	1	40	M	Aplasia pura serie roja
Ramakrishna et al (151)	1992	1	36	M	Aplasia pura serie roja

M, mujer; **H**, hombre; **NE**, no especificado; **AHAI**, anemia hemolítica autoinmune

▪ **Anemia hemolítica autoinmune.** Aunque algunos estudios consideran la positividad a la prueba de Coombs, como una alteración hematológica frecuente en el SS, entre el 22 al 47% de los pacientes, la hemólisis franca es poco habitual (152).

La AHAI es una manifestación hematológica infrecuente del SSp, ya que hasta la fecha sólo se han descrito 22 pacientes (Tabla 6). Sin embargo, suele hallarse con más frecuencia en pacientes con SSs (asociado a AR, LES o ES) o asociado a procesos linfoproliferativos malignos (154). De los casos con SS y AHAI publicados, la mayoría fueron tratado con corticoides, obteniendo buena respuesta, aunque en 3 pacientes fue necesario añadir un tratamiento inmunosupresor (azatioprina en 2 y ciclofosfamida en 1 caso) (140,151,152,154,155,157) (Tabla 7).

TABLA 7. Pacientes con SSp y AHAI: tratamientos recibidos y evolución

Autor	Año	Edad	Sexo	Terapia inicial	Tratamiento de mantenimiento	Respuesta
Schattner et al (155)	1983	NE	NE	Prednisona	Azatioprina	Buena
Boling et al (154)	1983	71	M	Prednisolona	Prednisolona	Hb = 130 g/L
	1983	63	M	Prednisolona	Prednisolona	Buena
Montecucco et al (140)	1986	27	H	Prednisona	Prednisona	NE
Ramakrishna et al (151)	1992	51	M	Prednisolona	Danazol	NE
	1992	82	M	Prednisolona	Prednisolona	Hb = 130 g/L
	1992	59	M	Danazol	Danazol	Hb = 120 g/L
Usui et al (157)	1998	50	M	Prednisona	Ciclofosfamida	Buena
Schattner et al (152)	2000	32	M	Prednisolona	Azatioprina	Hb = 130 g/L

M, mujer; H, hombre; NE, no especificado; Hb, hemoglobina

De forma excepcional, la AHAI puede ser la primera manifestación hematológica de un SSp incipiente (152), por ello, dada la variabilidad de

presentación del SS, es imprescindible incluir al SSp en el diagnóstico diferencial de la AHAI.

La causa de la anemia hemolítica en el SS se desconoce. La hiperactividad de los linfocitos B con la consiguiente producción de múltiples autoanticuerpos es el dato característico del SS y no cabría descartar la posible producción de anticuerpos antieritrocitarios como causantes de la anemia hemolítica en esta enfermedad (154). Es de importancia mencionar la relación que se ha encontrado entre la anemia hemolítica y la presencia de anticuerpos anti-Ro/SSA. El mecanismo por el cual los anticuerpos anti-Ro/SSA y anti-La/SSB puedan intervenir directamente en el desarrollo de citopenias, se relacionaría con la existencia de diversos estímulos que provocarían la expresión anómala de los antígenos SSA y SSB en la membrana celular cuando habitualmente se localizan en el núcleo (151). Estos estímulos pueden ser tan diversos como la exposición de las células a rayos ultravioleta o infecciones por diversos virus, como el adenovirus o aquellos con un determinado tropismo medular, que inducirían la lisis por autoanticuerpos de los hematíes. Finalmente, se ha descrito un caso de anemia hemolítica en un recién nacido de una madre con SS portadora de anticuerpo anti- Ro/SSA, lo que muestra la implicación de los anticuerpos anti-Ro/SSA en las alteraciones hematológicas de la enfermedad (151).

- **Aplasia medular.** Aunque el primer caso de anemia aplásica en el SS se describió en un paciente con linfoma, se han publicado 4 casos (151,158-160) (Tabla 6) no asociados a procesos linfoproliferativos (160). La anemia aplásica también se ha descrito asociada a otras enfermedades del tejido

conectivo, particularmente con el LES, aunque generalmente se debe al tratamiento inmunodepresor. Hasta la fecha, no se han realizado estudios específicos en pacientes con SS y anemia aplásica para delinear los mecanismos o para estudiar la existencia de inhibidores de formación de colonias en suero (151). Es probable que un mecanismo autoinmune similar al descrito en el LES esté implicado en la patogenia del SS con anemia aplásica. Por otra parte, se ha reportado un paciente con la traslocación (q24, p23) en el gen (14q 24), donde está localizado el gen que codifica el factor de crecimiento tumoral η , una linfocina hematopoyética supresora. Dicha translocación podría conducir a una expresión anormal del gen del factor de crecimiento tumoral η y por lo tanto, a la supresión de la hematopoyesis (160). Estudios *in vitro*, han demostrado la existencia de anticuerpos IgG (dependientes o no de complemento) que inhiben la proliferación de la médula ósea (151) en pacientes con LES, aunque no se han realizado estudios similares en pacientes con SS.

- **Aplasia pura de la serie roja.** La aplasia pura de la serie roja se ha descrito de forma excepcional en el SS (151), tan sólo se han descrito 2 casos en la literatura (151,164) (Tabla 6), aunque existen otros casos adicionales en asociación con otras enfermedades autoinmunes como el LES y la AR. Los pacientes suelen presentar una anemia normocítica y normocrómica grave, asociada a reticulopenia y ausencia de eritroblastos en una médula ósea normal (164). La etiología de este síndrome hematológico en asociación con el SSp se desconoce, aunque parece ser que los mecanismos autoinmunes podrían ser los responsables del desarrollo de esta anemia, pues estudios *in vitro* han implicado al inhibidor eritropoyético IgG en suero y/o linfocitos citotóxicos como mediadores de

la aplasia eritrocitaria (151,164). Sin embargo, algunos autores han puesto en duda una posible asociación (165). Esta inhibición afectaría a las células eritroides en diferentes etapas del desarrollo. Como los pacientes con SSp tienen un riesgo elevado de desarrollar linfomas, y considerando que la aplasia de la serie eritrocitaria puede ser la primera manifestación de una leucemia (linfocítica o linfoblástica) o de un linfoma (Hodgkin o no Hodgkin), es importante realizar un seguimiento clínico estricto de estos pacientes (164).

- **Mielodisplasia.** Se han descrito pocos casos de pacientes con síndrome mielodisplásico en relación con el SS e incluso con el LES. Ramakrishna et al (151), describieron 2 pacientes ancianos con SS y anemia refractaria con sideroblastos en anillo. La presencia del síndrome mielodisplásico podría ser un hecho casual no relacionado con el SS pero sí con su edad avanzada. El síndrome mielodisplásico puede acompañarse de diversas anomalías inmunológicas, incluyendo la presencia de ANA, aunque no hay estudios que relacionen este hecho con la asociación de enfermedades autoinmunes.

- **Anemia Perniciosa.** La anemia perniciosa es infrecuente en el SS, aunque suele ser la consecuencia final de una gastritis atrófica crónica, que es la afección gastrointestinal más frecuente dentro del SSp (163). La asociación entre anemia perniciosa y SS fue descrita inicialmente por Wegelius et al (162) en 1950. En 1970, Williamson et al (161) describieron 2 pacientes con síndrome seco (xeroftalmía y xerostomía) y anemia perniciosa. Pedro Bodet et al (163) publicaron en 1993 otro caso adicional.

En la patogenia de la gastritis atrófica crónica en el SS, es probable que la inflamación crónica gástrica, conduzca a atrofia y consecuentemente a una

anemia perniciosa. Sin embargo, la gastritis atrófica crónica no es suficiente para el desarrollo de una anemia perniciosa (163). La razón de esto se desconoce, aunque puede ser debido al patrón *parcheado* de la gastritis atrófica crónica en la mayoría de los casos, dejando así zonas libres de afección. Algunos estudios sugieren que la gastritis atrófica crónica en el SS está causada por la propia enfermedad de base ya que se han encontrado infiltrados mononucleares en la mucosa gástrica (163). Por otra parte, los anticuerpos anti-célula parietal (anti-CP) podrían tener un significado diagnóstico en la enfermedad, aunque su frecuencia en el SS varía ampliamente, entre el 10 y el 50%.

b) Alteraciones de la serie blanca

Entre un 12 y un 33% (125) de los pacientes con SS pueden presentar leucopenia (12,129,130,132,166) (Tabla 8).

TABLA 8. Prevalencia de leucopenia en pacientes con SS

Autor	Año	Parámetro utilizado	Pacientes (n)	Leucopenia n (%)
Bloch et al (12)	1965	<4000/mm ³	62	20 (32)
Martínez-Lavin et al (129)	1975	NE	30	10 (33)
Alexander et al (130)	1983	<4000/mm ³	75	17 (23)
Aoki et al (166)	2000	NE	99	26 (26)
Skopouli et al (132)	2000	<4000/mm ³	261	31 (12)
TOTAL			527	104 (20%)

NE, no especificado

Bloch et al (12) encontraron una prevalencia de leucopenia del 32% (20 de 62 pacientes), la mayoría con cifras cercanas a 3.000/mm³, aunque en 8

pacientes oscilaba entre 1500 - 2400/mm³. Alexander et al (130) encontraron una prevalencia del 23% de leucopenia (17 pacientes de 75), de los cuales, 14 mostraban anti-Ro/SSA positivo. En el estudio de Aoki et al (166), se encontró una prevalencia similar (26%), mientras que Skopouli et al (132) en un estudio de 261 pacientes, encontraron una prevalencia de leucopenia del 12%. Cabe destacar que la asociación de leucopenia y síndrome de Felty se ha descrito en algunos casos, especialmente en pacientes con SS asociado a AR (125).

- **Linfocitos.** Se ha descrito la existencia tanto de linfocitosis como de linfopenia en el SSp. La presencia de linfocitosis en el SS se presenta en un 10 y 40% (125). Bloch et al (12), encontraron linfocitosis en 7 pacientes de 62 (11.3%). Por otro lado, Aoki et al (166), encontraron linfopenia en 35 de 99 pacientes (35.3%). En este estudio, los pacientes con linfopenia mostraron menor frecuencia de artralgias aunque la presencia de anti-Ro/SSA y anti-La/SSB fue más frecuente, mientras que otros autores han reportado linfopenia absoluta en pacientes con SS principalmente asociado a AR. La causa de la linfopenia en el SS se desconoce. Henriksson et al (167), en un estudio de 214 pacientes con SSp, fueron los primeros en demostrar la presencia de anticuerpos anti-CD4 en los leucocitos de 12% de pacientes con SSp. Sin embargo, no se encontró correlación alguna entre la presencia de anticuerpos anti-CD4 y la linfopenia. La presencia de anticuerpos anti-CD4 en pacientes con SS es una característica frecuente en pacientes con infección por el VIH y SS, lo que apoya una posible implicación vírica en la patogenia de la enfermedad.

▪ **Eosinófilos.** La eosinofilia es una anomalía descrita en las series clásicas en aproximadamente un tercio de los pacientes con SS (30%) (125). Bloch et al (12), encontraron una prevalencia similar en un estudio de 62 pacientes: 27 presentaban más de 3% de eosinófilos; 16 más de 6% y 5 más de 10%, aunque sólo un paciente tuvo eosinofilia repetidas superiores al 30%. Es relevante destacar que ante la coexistencia de linfopenia grave con eosinofilia debe descartarse la existencia de un síndrome hipereosinofílico asociado (125).

▪ **Neutrófilos.** La neutropenia es una manifestación poco frecuente dentro del SS, siendo más frecuente en enfermedades como la AR y el LES. Se han publicado 6 casos de neutropenia en el SSp, 4 en hombres y 2 en mujeres (151,152,168-171) (Tabla 9).

TABLA 9. *Pacientes con SSp y neutropenia: casos publicados*

Autor	Año	Sexo	Edad	Alteración
Starkebaum et al (168)	1981	H	42	Neutropenia autoinmune crónica
	1981	H	50	Neutropenia autoinmune crónica
	1981	H	59	Neutropenia autoinmune crónica
Ramakrishna et al (151)	1992	M	51	Neutropenia autoinmune crónica
	1992	M	58	Neutropenia autoinmune crónica
Yamato et al (169)	1990	H	74	Neutropenia autoinmune crónica
Goske et al (170)	1980	NE	NE	Agranulocitosis
Petrasovicova et al (171)	1990	NE	NE	Agranulocitosis
Schattner et al (152)	2000	M	77	Agranulocitosis

M, mujer; **H,** hombre; **NE,** no especificado

Aunque estudios previos ya habían descrito de forma aislada la existencia de anticuerpos antineutrófilo en pacientes con SSp (172), fue en 1995 (173) cuando se analizó de manera específica su presencia en una serie de 66 pacientes, encontrándose una prevalencia del 45%. Los autores no encontraron correlación entre la presencia de anticuerpos con el recuento de neutrófilos, sugiriendo que los autoanticuerpos se producen como consecuencia de la liberación del Fc γ RIIIb que sigue a la activación de los polimorfonucleares (PMN). Aunque la neutropenia crónica es un hallazgo infrecuente en el SSp (151), de manera puntual se ha correlacionado con la existencia de anticuerpos antineutrófilo (169). En otro estudio, Lamour et al (174) analizaron la presencia de anticuerpos IgG e IgM contra el Fc γ RIII en 66 pacientes con SSp, encontrando una prevalencia del 24% y 15%, respectivamente. Estos autores encontraron una correlación significativa entre la neutropenia y la presencia de artritis no erosiva, fenómeno de Raynaud, afección pulmonar y la presencia del alelo HLA-DR3. Sin embargo, no encontraron correlación con el nivel sérico de IgG ni con el recuento sérico de PMN. Finalmente, se han detectado niveles circulantes de Fc γ RIII en pacientes con SSp (175), ya que el Fc γ RIII puede liberarse tras la activación de los PMN. En conclusión, no es posible establecer con claridad el papel de los anticuerpos antipolimorfonucleares en el SSp con los datos que se disponen en la actualidad.

Finalmente, la granulocitopenia inmune grave o agranulocitosis es poco habitual en las enfermedades autoinmunes en general y en particular en el SSp donde sólo se han reportado 3 casos en la literatura (152,170,171) (Tabla 9).

c) Alteraciones de la serie plaquetaria

La alteración plaquetaria en el SSp se manifiesta generalmente como una trombocitopenia leve ($100 - 150\,000/\text{mm}^3$) con una prevalencia que oscila entre el 8 y el 15% según diversos estudios (12,130,151,166) (Tabla 10)

TABLA 10. Prevalencia de trombocitopenia en pacientes con SS

Autor	Año	Criterio utilizado	Pacientes (n)	Trombopenia n (%)
Bloch et al (12)	1965	$<150\,000/\text{mm}^3$	62	5 (8)
Alexander et al (130)	1983	$<150\,000/\text{mm}^3$	75	8 (11)
Ramakrishna et al (151)	1992	$<150\,000 \cdot 10^9/l$	27	5 (15)
Aoki et al (166)	2000	NE	99	7 (7)
TOTAL			263	25 (9%)

NE, no especificado.

Bloch et al (12) encontraron trombocitopenia leve ($100 - 150,000/\text{mm}^3$) en 5 de 62 pacientes (8%) mas ningún caso de trombocitopenia severa ($<50,000/\text{mm}^3$). Ramakrishna et al (151) en un estudio de 27 pacientes con SS describieron 5 con trombocitopenia (19%), 4 de ellos diagnosticados de púrpura trombocitopénica idiopática y dos de ellos con una buena respuesta al tratamiento corticosteroide.

Una revisión de la literatura japonesa (176), ha reportado más casos de trombocitopenia en pacientes con SSp que en el SS asociado. De los 20 pacientes con SS estudiados, la trombocitopenia se presentó en 16 con SSp y en 4 con SS asociado.

Por otra parte, se considera que la trombocitopenia grave (<50,000/mm³) es infrecuente dentro del SSp, tan sólo se han descrito 6 casos de trombocitopenia grave (151,152,176) (Tabla 11).

TABLA 11. Trombocitopenia grave (<50,000) en pacientes con SSp

Autor	Año	Plaquetas	Edad	Sexo	Síntomas	Tratamiento	Respuesta
Sugai et al (176)	1989	12000	37	M	-	Prednisona	Plaq >150000
	1989	42000	66	M	Purpura	Prednisona	Plaq >150000
Ramakrishna et al (151)	1992	12000	51	M	Purpura	Prednisolona Danazol	NE
	1992	10000	9	H	Hematomas Sangrado de encías	Prednisolona Danazol	Plaq >100000
	1992	13000	65	M	Hematomas	Prednisolona Danazol Vincristina Ciclosporina A	Plaq <50000
Shattner et al (152)	2000	30000	58	M	Sangrado de encías	Prednisona Ciclofosfamida Plasmaféresis	Buena

M, mujer; **H**, hombre; **NE**, no especificado; **Plaq**, plaquetas

Entre ellos destacan 5 mujeres (entre los 37 y los 66 años) y un varón de 9 años, en quienes se constatan datos de sangrado espontáneo; los cinco pacientes fueron tratados con corticoides, además de ciclofosfamida y plasmaféresis en la única paciente que presentó diátesis hemorrágica. Por otra parte, se ha descrito un caso de trombocitopenia severa de causa farmacológica en un paciente con SS. Haro et al (177), describieron un paciente con SS y fallo cardiaco, el cual desarrolló trombocitopenia grave tras la aplicación de digoxina. Esta revirtió tras la suspensión inmediata del medicamento. La coexistencia de un SSp con otros procesos plaquetopénicos

como la púrpura trombótica trombocitopénica debe considerarse como un hecho excepcional. La trombocitopenia en pacientes con SS está principalmente causada por la destrucción plaquetaria debida a anticuerpos antiplaquetarios o por la mediación de inmunocomplejos, similar al de los pacientes con LES. En 3 pacientes con SS y plaquetopenia descritos en la literatura, se han detectado anticuerpos antiplaquetarios IgG y anticuerpos IgM en 1 caso (176). La trombocitopenia se ha relacionado con la presencia de anticuerpos anti-Ro/SSA y/o anticuerpos anti-La/SSB. Alexander et al (130) encontraron trombocitopenia en 11% de los pacientes (8 de 75) con SS, siete de ellos con anti-Ro/SSA y Aoki et al (166) encontraron trombocitopenia en 7 de sus 99 (7%) pacientes, todos con anticuerpos anti-La/SSB. Es de importancia mencionar que esta anormalidad hematológica fue más frecuente en pacientes jóvenes y varones que en mujeres, los cuales mostraron mayor tendencia a la afección cutánea, a la presencia de ANA y FR.

En conclusión, la trombocitopenia, al igual que cualquier otra anormalidad hematológica, puede constituir el primer signo de un SS latente (152,178,179) bien sea primario o asociado.

1.5. Alteraciones Inmunológicas

1.5.1. Anticuerpos antinucleares

La determinación de los ANA suele ser el principal dato inmunológico a solicitar cuando se sospecha la existencia de una enfermedad autoinmune. Su positividad forma parte de los criterios diagnósticos tanto del LES como del SSp. La positividad de los ANA en pacientes con SSp suele ser superior al 80% (180), aunque los trabajos publicados respecto a su asociación con manifestaciones

clínicas son escasos. Nuestro grupo (180) no ha encontrado relación estadísticamente significativa con ninguna manifestación clínica y sí con la presencia de anticuerpos anti-Ro/SSA y anti-La/SSB. En pacientes con títulos elevados de ANA y negatividad para anti-Ro/La, hemos detectado (97) su asociación con mayor frecuencia de afección pulmonar y fenómeno de Raynaud.

1.5.2. FR

El FR es una inmunoglobulina IgM dirigida contra la fracción Fc de inmunoglobulinas IgG autólogas circulantes. En la mayoría de los estudios realizados en pacientes con SSp se ha demostrado un porcentaje elevado de positividad para el FR (181), cercana al 50%. Sin embargo, son pocos los trabajos que han analizado la asociación entre la presencia de FR y las manifestaciones clínicas e inmunológicas del SSp. En un estudio (95), 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/SSA y anti-La/SSB. Es posible que en algunos de los pacientes con SSp la detección de FR se asocie a la presencia de crioglobulinemia, reflejando la actividad de tipo FR que poseen dichas crioglobulinas.

1.5.3. Anticuerpos anti-Ro/SSA y anti-La/SSB

Los anticuerpos contra el antígeno Ro/SSA se describieron por primera vez en 1962 en el suero de pacientes con SSp. Se consideran los autoanticuerpos con mayor especificidad para el diagnóstico del SSp, aunque aparezcan en porcentajes variables (30 - 70%, según la técnica empleada y la

cohorte estudiada). Por otra parte, existe una clara relación entre la existencia de anticuerpos anti-Ro/SSA maternos y bloqueo cardíaco congénito (182). El primer dato sugestivo de SSp 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/SSA en pacientes con SSp. Finalmente, se han descrito otras asociaciones. Alexander et al (183) han descrito una mayor prevalencia de parotidomegalia y linfadenopatía en pacientes con SSp y anticuerpos anti-Ro/SSA. También se ha descrito una mayor prevalencia de anti-Ro/SSA en aquellos pacientes con un inicio precoz de la enfermedad (184). Clásicamente se ha asociado la presencia de anticuerpos anti-Ro/SSA con la existencia de anemia (183,185), leucopenia (126,183,185-187), linfopenia (166,186,187) y trombocitopenia (166,185). Recientemente se ha corroborado la asociación con leucopenia en un análisis estadístico multivariado (188). Por otra parte, diversos autores han asociado la existencia de hipergammaglobulinemia con anticuerpos anti-Ro/SSA positivos (183,185).

Por otra parte, diversos estudios han analizado la relación entre los anticuerpos anti-La/SSB y las manifestaciones clínicas del SSp. Venables et al (189) encontraron una asociación entre el anti-La/SS-B, parotidomegalia y el desarrollo de púrpura cutánea. Otros autores han descrito su asociación con la leucopenia, la linfopenia, la hipergammaglobulinemia, el FR, la parotidomegalia y la vasculitis (185). Por otra parte, se ha descrito mayor afección articular, fenómeno de Rauynaud, vasculitis cutánea, afección tiroidea y positividad para ANA, FR y anti-Ro/SS-A en aquellos con anti-La/SSB, además de una posible asociación con linfopenia y trombocitopenia (188).

1.5.4. Otros autoanticuerpos

Los anticuerpos contra el ácido desoxirribonucleico de doble cadena (anti-dsDNA) y los anti-Sm constituyen uno de los criterios diagnósticos de LES, y no suelen detectarse en pacientes con SSp. Estudios recientes sugieren que la existencia de títulos elevados de anti-dsDNA en pacientes con SSp sugiere una posible evolución a LES (190,191). Respecto a los anticuerpos contra la ribonucleoproteína (anti-RNP), se han descrito prevalencias que oscilan entre el 8 y el 28% de casos, aunque probablemente se incluyan tanto SSp primarios como asociados. De forma aislada se ha descrito la positividad de anticuerpos anticentrómero (ACA) en pacientes con SSp. 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 con ANA a títulos elevados con negatividad para Ro/La. Varios autores han analizado la prevalencia de anticuerpos antifosfolipídicos (AAF) en pacientes con SSp, 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 AMA fue descrita por primera vez en 1965 en pacientes con CBP, en los que se detectan en un 95% de los casos. El frecuente solapamiento entre la CBP y el SSp motiva que la detección de AMA en un paciente con SSp sugiera la existencia de una CBP asociada (192).

1.5.5. Crioglobulinas

Las crioglobulinas son inmunoglobulinas circulantes que precipitan *in vitro* con el frío (Figura 7). Un estudio reciente (144) ha analizado la presencia de

crioglobulinas en 115 pacientes con SSp, encontrando una prevalencia del 16%, muy similar a la obtenida por Tzioufas et al (193) (19% en 103 pacientes). El papel de las crioglobulinas en el SSp 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 SSp y crioglobulinemia) y finalmente, su carácter predictivo de posible desarrollo a linfoma.

FIGURA 7. Crioglobulinas



1.5.6. Hipocomplementemia

La determinación rutinaria del complemento (C3, C4 y CH50) es una herramienta clínica importante en el manejo de algunas enfermedades autoinmunes sistémicas. El mejor ejemplo es el LES, en el cual, la hipocomplementemia se correlaciona directamente con la actividad de la enfermedad, especialmente con el desarrollo de neuropatía. A pesar de que la hipocomplementemia es un dato inmunológico que con frecuencia presentan los pacientes con SSp, su estudio en esta enfermedad ha sido escaso. Suele

observarse un descenso del CH50, sobretodo 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 mayor mortalidad en pacientes con SSp (132).

1.6. Diagnóstico

1.6.1. Estudio de la función salivar

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 substituye por la gammagrafía, que utiliza Tecnecio 99 y valora la captación y excreción del trazador, con unos criterios diagnósticos (Tabla 12) (Figura 8). La ecografía de las glándulas parótidas y submandibulares muestra áreas hipoecoicas y diversos grados de desestructuración que podrían corresponder a focos de infiltración linfocitaria (194) Recientemente se ha propuesto el estudio parotídeo mediante RM (195) (Figura 9).

TABLA 12. 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

FIGURA 8. Gammagrafía salival en un paciente con síndrome de Sjögren. Ausencia de captación del radiotrazador en las glándulas submaxilares y disminución de la concentración del mismo en las parótidas

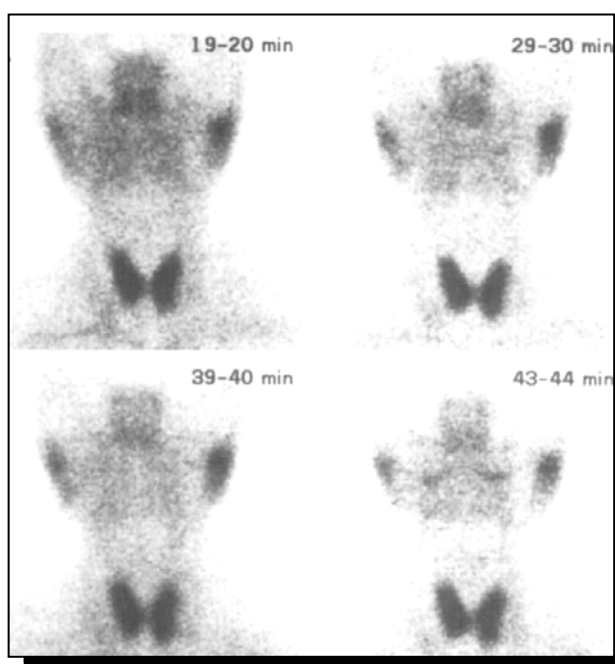


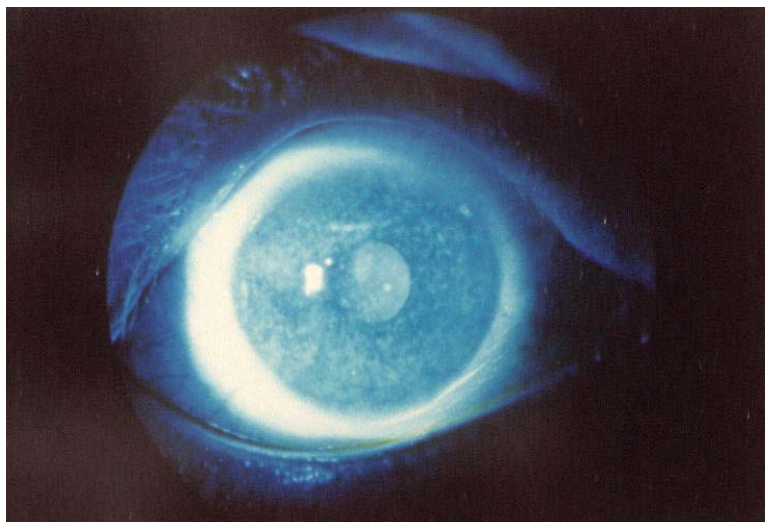
FIGURA 9. Imagen por RM de las glándulas parótidas normales en secuencia T2.



1.6.2. Estudio de la función lagrimal

La atrofia glandular lagrimal origina disminución de la secreción lagrimal (hipolagrificación) 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 (Figura 10).

FIGURA 10. Ojo seco. Tinción con Rosa de Bengala

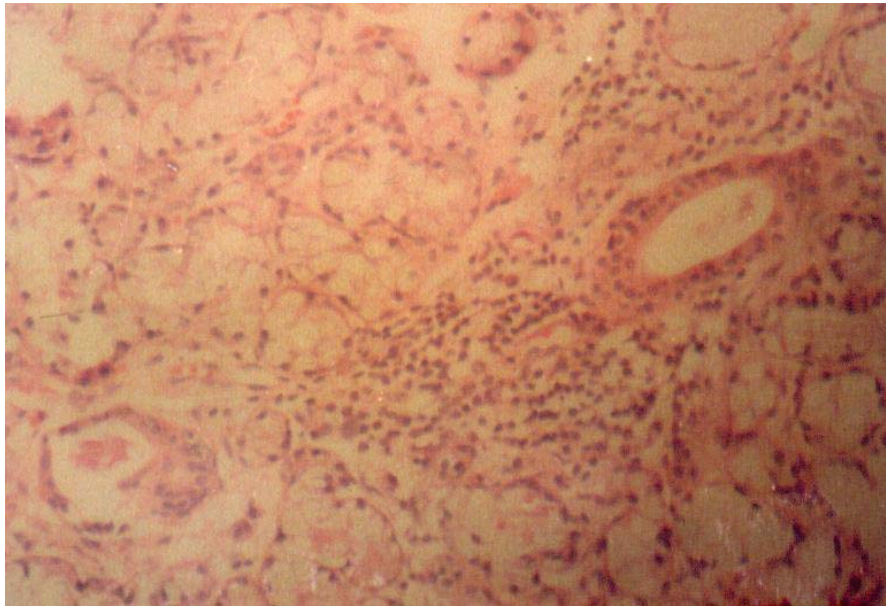


1.6.3. Histopatología

La biopsia salival permite valorar la estructura glandular y la infiltración inflamatoria (Figura 11). El estudio de otras glándulas exocrinas ha revelado 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 acinos. La pérdida de los acinos 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 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 (13). 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.

FIGURA 11. *Infiltrado linfocitario en una biopsia salival*



1.6.4. Criterios clasificatorios

Existe cierta controversia respecto a los criterios clasificatorios del SS, especialmente entre autores americanos y europeos, por lo que se han propuesto varias clasificaciones (196). 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) (197) (Tabla 13) 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 (198). La presencia de autoanticuerpos está incluida en los CE, 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 (199).

TABLA 13. Criterios para la clasificación del SSp (Ref.88)

Criterios europeos para la clasificación del SSp
Síntomas subjetivos de sequedad
1. Síntomas oculares
2. Síntomas orales
Signos objetivos de sequedad
3. <i>Resultado positivo de al menos una de las siguientes pruebas:</i>
- Test de Shirmer <5 mm en 5 minutos
- Rosa de Bengala >4 según la escala de Van Bijsterveld
4. <i>Resultado positivo de al menos una de las 3 siguientes pruebas:</i>
- Gammagrafía salival (+)
- Sialografía parotídea (+)
- Flujo salival no estimulado <1,5 mL en 15 minutos
5. Datos histopatológicos
Uno o más focos en la biopsia de glándula salival menor (50 o más células mononucleares)
6. Datos inmunológicos
- Presencia en suero de al menos uno de los siguientes anticuerpos:
- Anti-Ro/SSA o anti-La/SSB
- ANA
- FR

Se requiere la presencia de 4 de los 6 criterios (criterios Europeos de 1993). Para los nuevos criterios de consenso Americano-Europeos de 2002, es obligatoria la inclusión de la biopsia salival o de los anticuerpos anti-Ro/La en los 4 criterios necesarios

En la actualidad se están realizando estudios para aunar los criterios europeos y americanos. 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 (200). 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 (201,202). Además, estudios recientes han demostrado alteraciones en la evaluación histológica en ciertos grupos de pacientes, como fumadores (203) o aquellos en tratamiento corticoideo (204). 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 (201,205), ancianos (184,206,207) o pacientes con enfermedad limitada a las mucosas (97). Además, algunos pacientes pueden presentar anticuerpos anti-Ro/La no detectables por técnicas convencionales, como IgA anti-Ro/La (208), o incluso 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.

El carácter sindrómico del SSp 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 labial (209).

El diagnóstico diferencial debe realizarse con otras entidades que puedan infiltrar las glándulas salivales, fundamentalmente sarcoidosis, amiloidosis primaria y procesos linfoproliferativos (210). Los pacientes con infecciones víricas crónicas, como la infección por el VIH-1 o el VHC, pueden presentar un cuadro clínico, inmunológico e histológico similar (211). 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/SSA y anti-La/SSB, así como una elevada frecuencia de crioglobulinas e hipocomplementemia.

1.7. Tratamiento (Figura 12)

1.7.1. Sequedad de mucosas

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 xeroftalmía se deben utilizar lágrimas artificiales 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 (212).

Recientemente se ha evaluado la eficacia de dos fármacos antimuscarínicos, la pilocarpina y la cevimelina. La pilocarpina es un agente parasimpático-mimético, con acción agonista de los receptores muscarínicos M_3 de las glándulas salivales, con moderada acción beta-adrenérgica (M_2), 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 et al (213) y Papas et al (214), 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 (215) encontró una mejoría de los síntomas de sequedad, principalmente del área orofaríngea, en el 75% de 100 pacientes con SSp 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, 3 a 4 veces al día, siendo necesario en ocasiones, ajustar la dosis para evitar los efectos adversos. Los efectos secundarios están en relación con su acción colinérgica y pueden aparecer en el 10%-30% de los pacientes durante la primera hora tras su administración, siendo los efectos secundarios más frecuentes, la sudoración, los escalofríos o las náuseas, efectos 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, pueden notar también mejoría de la sequedad ocular e incluso cutánea, nasal y vaginal.

La cevimelina es un nuevo agonista muscarínico M_3 , que en trabajos experimentales ha mostrado una menor afinidad por el receptor muscarínico M_2 , presente en corazón y pulmón. Se han publicado recientemente dos estudios (216,217) con el mismo diseño (aleatorizados, 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.

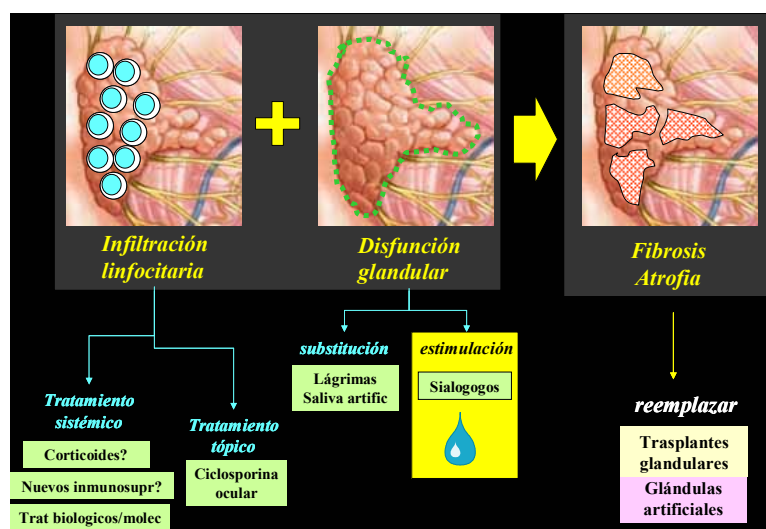
Respecto a la sequedad de otras mucosas, la xerosis cutánea mejora con el uso de cremas hidratantes y se recomienda utilizar protectores labiales. Respecto a la sequedad vaginal, debe vigilarse la aparición de infecciones como la candidiasis, tratar la dispareunia con cremas lubricantes y, en mujeres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

1.7.2. Afección extraglandular

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 (218). 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 afección grave (GMN 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. Recientes estudios han analizado otros fármacos. En una pequeña serie de 16 pacientes con SS se ha analizado el efecto del infliximab, aunque el diseño del estudio y el escaso número de pacientes incluidos obligan a una interpretación cautelosa (219). Otros trabajos han analizado el posible papel del interferón (220), la zidovudina (221), la azatioprina (222) o la 2-cloro-2'-deoxiadenosina (223).

FIGURA 12. Opciones terapéuticas en el SS



2. EVOLUCIÓN Y PRONÓSTICO DEL PACIENTE CON SSP

2.1. Desarrollo de manifestaciones extraglandulares

En 1965, Bloch et al (12) fueron los primeros investigadores en describir de forma detallada las manifestaciones extraglandulares de los pacientes con SS. Estos autores agruparon a los pacientes en 5 grupos de acuerdo a su asociación o no con otras enfermedades autoinmunes. Al comparar las manifestaciones extraglandulares entre cada subgrupo de pacientes, encontraron que aquellos con SSP presentaban mayor prevalencia de manifestaciones extraglandulares respecto a los que presentaban un SS asociado. De acuerdo a este estudio, las manifestaciones extraglandulares más frecuentes en los pacientes con SSP fueron la artritis y/o artralgiás en el 39% (9/23) de pacientes, el fenómeno de Raynaud en el 26% (6/23), las manifestaciones cutáneas en el 17% (4/23) de pacientes, siendo la púrpura no trombocitopénica la manifestación cutánea más frecuente. Estos autores también observaron que la afectación pulmonar era más frecuente en los pacientes con SSP, que la vasculitis tenía prevalencias similares entre los subgrupos de pacientes, pero curiosamente, de los 4 de 23 (17%) pacientes que tenían afectación renal, 3 tenían vasculitis. Por último, estos autores encontraron que los pacientes con SSP tenían mayor tendencia a desarrollar procesos linfoproliferativos respecto a los pacientes con SS asociado.

Apartir de este estudio, se publicaron varios más en series pequeñas de pacientes en los que se describían ciertas manifestaciones extraglandulares y el desarrollo de linfoma en pacientes con SSP (126,240,243). Sin embargo, en el 2004, nuestro grupo publicó el primer estudio descriptivo sobre las manifestaciones clínicas, glandulares y extraglandulares, en la serie más larga

de pacientes (400 pacientes) con SSp. Aunque actualmente tenemos mayor conocimiento de las manifestaciones extraglandulares de la enfermedad, poco sabemos de los posibles factores que podrían favorecer la aparición de estas manifestaciones en el SSp y sobretodo, de la complicación extraglandular más temible, los procesos linfoproliferativos.

2.2. Desarrollo de procesos linfoproliferativos

La incidencia de síndromes linfoproliferativos malignos en el SS es la más elevada entre las enfermedades autoinmunes (224) e incluso se le ha llegado a considerar como el “*crossroad*” entre la autoinmunidad y la proliferación linfoide maligna. Desde un punto de vista etiopatogénico, la transición de una proliferación autoinmune benigna a una transformación maligna, representa un proceso de múltiples etapas que se inicia con la activación policlonal de los linfocitos B y que culmina con una proliferación oligoclonal/monoclonal, seleccionándose así una subpoblación específica de linfocitos B. De hecho, la mayoría de los linfomas observados en los pacientes con SS son de origen linfocitario B, a pesar de que la mayoría de las células que infiltran las glándulas salivales son linfocitos T.

La relación entre linfoma y SS se conoce desde 1951, cuando Rothman et al (225) describieron el primer caso. En 1964, Talal y Bunim (11) publicaron el primer estudio sobre la incidencia de linfoma en una cohorte de 58 pacientes con SS seguidos durante 4 años, y observaron 3 casos de reticulosarcoma y uno de macroglobulinemia IgM. En 1966, Hornbaker et al (226) describieron la asociación entre el SS y reticulosarcoma nodular en un paciente que falleció debido a una crisis hemolítica. Un año después, Millar et al (227) estudiaron la

presencia de enfermedades autoinmunes en 264 pacientes con linfoma y encontraron 14 casos de enfermedades autoinmunes, entre ellos, un paciente que desarrolló reticulosarcoma 4 años después del diagnóstico de SS.

En los años 70, aparecieron varios estudios centrados en la descripción de los marcadores clínicos e inmunológicos asociados con el desarrollo de malignidad. En 1972, Anderson y Talal (228) publicaron la primera recopilación de pacientes con SS y alteraciones linfoproliferativas, describiendo un total de 38 pacientes con pseudolinfoma, linfoma histiocítico, linfoma linfocítico nodular y difuso, timoma y macroglobulinemia de Waldenström (MW). Por otra parte, Hughes y Whaley (229) estudiaron la asociación entre SS y varias alteraciones linfoproliferativas (sarcoma reticulocelular, linfosarcoma, MW, pseudolinfoma) y destacaron que la existencia de una proliferación linfoide “benigna”, dentro del amplio espectro del SS, puede ser difícil de distinguir de un linfoma maligno. Pérez-Peña et al (230) publicaron otra revisión similar en 1974. En 1978, Faguet et al (231) reportaron el primer estudio sobre marcadores inmunológicos en un paciente con linfoma maligno detectado 22 meses después del diagnóstico de SS. Los autores establecieron el origen monoclonal de la proliferación, al demostrar la expansión de IgMp en más del 90% de los linfocitos B obtenidos de los ganglios linfáticos y de la biopsia del nódulo linfoide pulmonar. El mismo año, Zulman et al (232) demostraron que 6 de los 9 linfomas que se desarrollaron en pacientes con SS, mostraban proliferación de linfocitos B productores de inmunoglobulinas monoclonales. Por otra parte, Kassan et al (233) publicaron un estudio epidemiológico que pretendió estimar el riesgo de aparición de linfoma en los pacientes con SS y, por otra parte, estudiar las características clínicas e inmunológicas asociadas con su aparición

durante el curso de la enfermedad. Los autores estudiaron 136 mujeres con SS y encontraron que 7 pacientes desarrollaron un tipo de linfoma no-hodgkiniano (LNH) entre 6 meses y 13 años de la evolución de la enfermedad. Los autores demostraron que los pacientes con SS tenían un riesgo 44 veces mayor de desarrollar un linfoma, comparado con mujeres de la población general y que los pacientes que presentaban parotidomegalia, esplenomegalia y linfadenopatía, tenían un riesgo todavía mayor en desarrollar un linfoma. Los autores concluyeron que estas manifestaciones clínicas identifican un subgrupo de pacientes con SS que presentan una marcada reactividad linfoidea y que presentarán un riesgo más elevado en desarrollar un linfoma. Hasta ahora, este estudio se ha mantenido vigente como el principal punto de referencia sobre la elevada incidencia de linfoma en los pacientes con SS.

En los años 80, varios estudios demostraron que los pacientes con SS, además de presentar una activación policlonal persistente de los linfocitos B (demostrado por la producción de autoanticuerpos), pueden expresar igualmente un proceso monoclonal/oligoclonal. Esto se demostró por la presencia de inmunoglobulinas monoclonales y de crioglobulinas monoclonales de tipo II en suero y por la detección de cadenas monoclonales ligeras en orina. La presencia de inmunoglobulinas monoclonales y crioglobulinas se detectó principalmente en pacientes con enfermedad sistémica (extraglandular) y en general, mucho antes de que se presentara cualquier manifestación clínica sugestiva de malignidad linfoidea.

Finalmente, los estudios más recientes se han enfocado en el estudio de la etiopatogenia de la proliferación linfoide en el SS, incluyendo el papel etiológico de algunos agentes infecciosos como el VEB o el VHC (como

factores responsables de la expansión clonal de los linfocitos B) y el papel crucial del análisis molecular de la clonalidad de los linfocitos B (como el primer paso para el diagnóstico de malignidad).

2.2.1. Estudios epidemiológicos

Tal como ya se comentó, en 1978 se publicó el primer estudio prospectivo sobre la incidencia de linfoma en pacientes con SS. Kassan et al (233) 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 analizan retrospectivamente la incidencia de linfoma en pacientes con SS, encontrando porcentajes que oscilan entre el 1-10% (11,12,116,126,132,188,193,233-245) (Tabla 14).

TABLA 14. Prevalencia de linfoma en el SSp según diferentes autores

Autores	Año	País	Pacientes (n)	Prevalencia LNH n (%)
Talal y Bunim (11)	1964	EUA	58	5 (8)
Bloch et al (12)	1965	EUA	62	3 (5)
Shearn et al (234)	1971	EUA	80	1 (1)
Whaley et al (235)	1973	Inglaterra	171	2 (1)
Kassan et al (233)	1978	EUA	136	7 (5)
McCurley et al (236)	1990	EUA	138	8 (6)
Kelly et al (116)	1991	Inglaterra	100	3 (3)
Pariente et al (237)	1992	Francia	62	4 (6)
Pavlidis et al (238)	1992	Grecia	120	8 (7)
Zufferey et al (239)	1995	Francia	55	5 (9)
Kruize et al (240)	1996	Holanda	31	3 (10)
Hernández et al (241)	1996	España	39	4 (10)
Tzioufas et al (193)	1996	Grecia	103	7 (7)
Valesini et al (242)	1997	Italia	295	9 (3)
Davidson et al (126)	1999	Inglaterra	100	3 (3)
Skopouli et al (132)	2000	Grecia	261	11 (4)
Gannot et al (243)	2000	EUA	80	6 (7)
Pertovaara et al (244)	2001	Finlandia	110	3 (3%)
Ramos et al (188)	2002	España	380	7 (3%)
Baldini et al (245)	2005	Italia	250	6 (2%)
TOTAL	-		2551	104 (4%)

LNH, linfoma no Hodgkin

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 mayoría de los estudios muestran que los pacientes con SSp tienen un riesgo más elevado en desarrollar enfermedades linfoproliferativas que los pacientes con síndrome seco o SS asociado. Kruize et al (240) no encontraron enfermedad linfoproliferativa en aquellos pacientes que presentaban síntomas de queratoconjuntivitis ó SS asociado a otra enfermedad autoinmune. En otro estudio similar, en 331 pacientes italianos (242), no se detectó linfoma en ningún paciente con SS asociado. Por otra parte, un estudio epidemiológico reciente en pacientes finlandeses (246) demostró una mayor incidencia de LNH en el SSp, con un riesgo relativo de 8.7, comparado con el 4.5 y 2.2 para el SS asociado y la AR, respectivamente. Finalmente, se ha descrito que aquellos pacientes con aparición precoz del SS tienen un riesgo más elevado de presentar procesos linfoproliferativos. En el estudio de Kassan et al (233), los pacientes que desarrollaron SS antes de los 45 años de edad, presentaban un riesgo 60 veces superior de desarrollar linfoma comparado con la población general. Otros estudios (247), han demostrado una mayor incidencia de linfadenopatías, FR, inmunoglobulinas monoclonales y linfoma en pacientes cuya enfermedad apareció antes de los 35 años de edad.

2.2.2. Etiopatogenia

a) Alteraciones genéticas

Las traslocaciones cromosómicas son las alteraciones genéticas más frecuentes asociadas a la linfomagénesis de los linfocitos B. Estos cambios

originan una alteración funcional en los diversos genes implicados en el control del ciclo celular y de los fenómenos de diferenciación y muerte celular programada. Es importante mencionar que además de los hallazgos morfológicos e inmunofenotípicos característicos en la mayoría de los síndromes linfoproliferativos de origen B, se han descrito alteraciones genéticas y moleculares propias de cada tipo de linfoma. Esto se debe a que los diferentes síndromes linfoproliferativos B provienen de la transformación neoplásica de los linfocitos B en sus diferentes etapas de maduración. La gran heterogeneidad, tanto biológica como clínica, de los linfomas se fundamenta en su origen y, por tanto, en las diferentes características genéticas y moleculares de los mismos (248).

Se han descrito varias alteraciones cromosómicas en los linfomas de pacientes con SS. Una de ellas es la traslocación t(14;18), un hallazgo citogenético característico del linfoma folicular (FL). Esta traslocación ocasiona la yuxtaposición del gen *bcl2* junto al gen de la cadena pesada de las inmunoglobulinas, lo que motiva una producción muy elevada de la proteína *bcl2* (249). Aunque aún no está totalmente esclarecida la función de la proteína *bcl2*, se sabe que tiene un gran efecto anti-apoptótico, esto es, efecto inhibitorio de la muerte celular programada. Esto conduce a un aumento de la supervivencia de las células linfoides y por consiguiente, a un mayor riesgo de transformación neoplásica. Algunos autores han estudiado la presencia de esta traslocación en pacientes con SS y linfoma. Fox et al (250) han demostrado la presencia de la translocación del gen *bcl2* en el 50% de los linfomas asociados al SS, más no se detectó en aquellos pacientes con SS sin linfoma. Pisa et al (251) también observaron la traslocación del gen *bcl2* en 5 de 7 pacientes con

SS y linfoma asociado, más no encontraron esta traslocación en 50 biopsias de las glándulas salivales de pacientes con SS que no presentaban clínica de linfoma, ni en las biopsias del mismo paciente, previas a la aparición del linfoma. Recientemente, se han estudiado 100 pacientes con SSp, detectándose la traslocación t(14,18) en un 5% de los pacientes, aunque en algunos casos la detección de la traslocación fue transitoria (252). Por el contrario, otros autores no han podido identificar esta traslocación, t(14;18) en biopsias labiales que mostraban monoclonalidad de las cadenas pesadas o en algunos linfomas de glándulas extrasalivales (253). Por tanto, el análisis de la traslocación del gen *bcl2* en las biopsias de tejido contribuye al diagnóstico de linfoma, aunque un resultado negativo no elimina la posibilidad de una neoplasia. Se han descrito otras alteraciones genéticas en pacientes con SS y linfoma, como la presencia de mutaciones en el gen *p53* (relacionado con la supresión de la actividad tumoral. Finalmente, Gou et al (254), han descrito una reparación defectuosa del DNA, con la consiguiente producción de O-metilguanina (material genético no reparado) en pacientes con SSp que desarrollaron linfoma.

b) Agentes infecciosos

Ciertos agentes infecciosos, principalmente los virus, juegan un papel etiopatogénico en la aparición de linfomas. Diversos virus como el VEB y el VHC infectan directamente los linfocitos B y promueven su proliferación por la expresión de proteínas transformadoras de los virus codificados. Por otra parte, los agentes infecciosos pueden ser los causantes de determinantes

antigénicos, los cuales inducen y mantienen la proliferación de los linfocitos B en caso de una infección crónica.

- **VEB.** El VEB, es el herpes virus causante de la mononucleosis infecciosa y directamente relacionado con el linfoma de Burkitt, el carcinoma nasofaríngeo y el síndrome linfoproliferativo asociado al cromosoma X. Es capaz de replicarse en las glándulas salivales y el epitelio nasofaríngeo durante la infección primaria y persistir latente por el resto de la vida en el huésped (255). Además, tiene la capacidad de infectar y producir hiperactividad linfoide B y promover así la síntesis policlonal de las inmunoglobulinas (256). Hay evidencia de que el VEB juega un papel importante en la linfomagénesis observada en pacientes con SS. Los genes del VEB y/o la expresión de proteínas en las biopsias de las glándulas salivales de estos pacientes es elevada comparada con la del grupo control (257,258). Otros autores han encontrado niveles elevados de DNA del VEB en la saliva de pacientes con SS y pseudolinfoma (258). Por otra parte, hay autores que han detectado el VEB en tejido linfomatoso: Fox et al (259) encontraron el DNA del VEB en 2 de 5 adenopatías cervicales de pacientes con SS y LNH, Jeffers et al (260) lo encontraron en 3 de 6 pacientes con SS y linfoma MALT asociado, Royer et al (261) en 1 de 4 linfomas parotídeos y por último, Freimark et al (262) en 1 de 9 linfomas. Sin embargo, hay autores que no han encontrado evidencia del VEB en el linfoma de bajo grado en pacientes con SS (260). El VEB se encuentra latente en el epitelio ductal de las glándulas salivales y lacrimales, donde puede reactivarse por posibles defectos en la regulación de los linfocitos B, como las mutaciones del VEB que escaparían al reconocimiento de las células

citotóxicas específicas del virus (259). Por otra parte, el epitelio de las glándulas salivales de los pacientes con SS expresan niveles elevados de antígenos HLA-DR, por lo que tienen capacidad de presentar los antígenos del VEB. El SS puede representar una situación, en la cual individuos genéticamente predispuestos (por ejemplo, HLA-DR3-DQA4-DQB2) tienen una persistente pero ineficaz respuesta inmune contra el VEB en el tejido glandular (259).

- **VHH-6.** El reciente aislamiento de un nuevo miembro de la familia del herpes virus (HHV-6) en pacientes con enfermedades linfoproliferativas, ha llevado a varios autores a estudiar este virus en varias muestras tisulares (259) y salivales (263) de pacientes con SSp que desarrollaron un LNH. Jarrett et al (264) analizaron muestras de tejido de un paciente con linfoma que se desarrolló en el contexto del SS, y encontraron secuencias de DNA, específicos del HHV-6. Igualmente, Fox et al (265) encontraron secuencias de DNA del HHV-6 en ganglios linfáticos de 1 de 14 pacientes.

- **VHC.** En 1992, Haddad et al (266) postularon una posible relación entre el VHC (un virus que puede excretarse por la saliva) y el SS. Estos autores describieron la aparición de cambios histológicos característicos del SS en las glándulas salivales de pacientes con infección por el VHC. Recientemente, dos estudios clínicos, que incluyen grandes series de pacientes, describieron las características clínicas e inmunológicas de este subgrupo de pacientes con SS e infección por el VHC (267-268). Además, Koike et al, (269) publicaron la primera evidencia experimental de la posible relación entre el SS y la infección

por el VHC. Estos autores encontraron una exocrinopatía similar al SS en las glándulas salivales y lacrimales de ratones transgénicos para determinados genes del VHC. Por otra parte, la asociación con la proliferación linfoide se demostró en años recientes. En 1971, Heimann (270) describió la frecuente asociación entre la cirrosis hepática y las enfermedades linfoproliferativas, destacando el posible papel de los virus hepatotropos en la patogenia de ambas enfermedades. Veintitrés años después, en 1994, se demostró la replicación del VHC en suero y linfocitos periféricos en un tercio de pacientes italianos con LNH (271,272). Estudios posteriores confirmaron la elevada incidencia de infección por el VHC en el LNH (273,274). Franzin et al (275) encontraron una elevada frecuencia de expansión clonal de linfocitos B en pacientes infectados por el VHC en ausencia de crioglobulinemia. Finalmente, se han realizado estudios que han detectado el VHC en el tejido linfomatoso (276,277).

De Vita et al (278) describieron los linfomas B en 35 pacientes con VHC y encontraron que la CM ó el SS precedía a la aparición de LNH en 5 pacientes y al comparar los sitios de afección por el LNH, descubrieron que la afección hepática y salival era más frecuentes en pacientes VHC positivos comparados con pacientes VHC negativos. El VHC muestra un especial tropismo por el hígado y las glándulas salivales mayores, su afección parece ser mayor en pacientes VHC positivos con LNH, mientras que la localización en estos órganos es extremadamente infrecuente en pacientes con LNH y VHC negativos (279-281). Por tanto, se puede concluir, que el VHC infecta y se replica activamente en los hepatocitos (282,283) y en el epitelio glándular salival (276), que el ácido ribonucleico (RNA) del VHC se detecta en sangre

periférica de células mononucleares de pacientes con hepatitis C crónica (284), y que debido a su linfotropismo/sialotropismo y hepatotropismo, el VHC expresa su potencial oncogénico en dos direcciones diferentes: 1) a neoplasias de linfocitos B (en algunos casos, en pacientes con SS o crioglobulinemia previa) y 2) cáncer de hígado. Por lo tanto, es más apropiado considerar la infección crónica por el VHC como un síndrome clínico multisistémico más que como una simple enfermedad del hígado (284-286).

▪ **Helicobacter pylori.** En estos últimos años, se ha implicado a un pequeño bacilo Gram negativo, denominado *Helicobacter pylori*, en la patología gastroduodenal más importante, esto es la úlcera péptica y el carcinoma gástrico. Recientes estudios epidemiológicos y experimentales, también han relacionado al *H.pylori* con la aparición de linfomas MALT (tejido linfoide asociado a las mucosas) gástricos. En este sentido, diferentes grupos han demostrado el papel de los linfocitos T específicos para *H. pylori* en la proliferación de linfomas, así como la regresión del linfoma MALT después de la erradicación del bacilo (287-290). Parece que la infección persistente por *H.pylori* promueve la proliferación linfocitaria, la cual puede volverse autónoma y evolucionar a una enfermedad neoplásica linfoproliferativa. Así, se ha postulado recientemente, una posible relación entre el *H.pylori* y la linfomagenesis gástrica en el SS. La acumulación linfoidea en la mucosa gástrica es un hecho frecuente en el SS, aunque aún no se ha demostrado la expansión de linfocitos B ocasionada por un antígeno específico. De Vita et al (289) describieron un linfoma gástrico de bajo grado con infección concomitante por el *H.pylori* en un paciente con SS. Después de la erradicación

del germen, se observó la desaparición completa del linfoma gástrico aunque no hubo mejoría en la afección parotídea y nodal del SS. Múltiples análisis moleculares han demostrado la expansión de la misma clona de linfocitos B en lesiones linfoides sincrónicas y metacrónicas en lesiones parotídeas y gástricas antes y después de la erradicación del *H.pylori*. Por otra parte, otros autores (290) han estudiado el tejido gástrico en el SS para definir si la presencia de linfomas MALT gástricos estaban asociados a agentes infecciosos y encontraron que la infección por *H.pylori* no es más frecuente entre los pacientes con SS comparado con los controles, y que los linfomas MALT pueden aparecer en el estómago aún en ausencia de la infección por *H. pylori*. Otros estudios realizados en un número limitado de pacientes con SS y dispepsia demostraron que la clonalidad puede persistir por más de 6 meses después de la erradicación del *H.pylori* (291). Finalmente, se ha detectado la existencia del *H. Pylori* en un linfoma MALT de glándula salival en un paciente con SS, lo que destaca el papel del *H. Pylori* como agente desencadenante de la proliferación (292).

2.2.3. Clasificación histológica

La actual clasificación de los linfomas corresponde a la “Clasificación Revisada de Linfoma Americano-Europea” (REAL) o al de la Organización Mundial de la Salud (OMS), que incluye más de 30 entidades clínicopatológicas. Sin embargo, no todos ellos se han relacionado con cierta frecuencia al SS. De hecho, la inmensa mayoría de los síndromes linfoproliferativos asociados al SS son de estirpe B. Las otras enfermedades

linfoproliferativas son infrecuentes y todo hace pensar que su relación con el SS podría ser más bien casual.

Por otra parte, es posible observar imágenes clínicas sugestivas de malignidad en algunos pacientes pero que no se clasifican como malignas, aún por medio de técnicas modernas de genética molecular como el inmunofenotipado y el genotipado. El término pseudolinfoma, introducido por Godwin en 1952 (293), se aplica a tales casos (294) y se considera como una etapa intermedia en la transición de una proliferación linfoide benigna a una maligna. En la descripción original de pseudolinfoma en las glándulas salivales, se encontraron pequeños linfocitos, células plasmáticas, inmunoblastos y distintas poblaciones de células mononucleares (294). En estudios posteriores se ha demostrado claramente la naturaleza B de esta población mononuclear (295-297).

Actualmente, se acepta la designación de "*linfocitos B monocitoides*" como término apropiado para estas células. El término pseudolinfoma en la literatura antigua correspondía a la mayoría de los casos a linfomas de bajo grado.

a) Síndromes linfoproliferativos B

Se han descrito en la literatura varios subtipos histológicos de linfomas B en pacientes con SS (236-238,298-303) (Tabla 15).

Tabla 15. Subtipos histológicos de los linfomas de células B descritos en pacientes con SSp

Subtipos histológicos de linfomas de células B	Referencia
Linfoma de células del manto (MCL)	236,298
Linfoma folicular (FL)	238,299
Linfoma linfocítico de células pequeñas (SLL)	238
Linfoma linfoplasmocitoide/immunocitoma	236
Linfoma B de la zona marginal (MZL)	299,237,300
Linfomas MALT	301
Linfoma monocitoide B (MBCL)	302,303

Estos tumores se distinguen en la mayoría de los casos por una combinación de características morfológicas e inmunofenotípicas específicas (304). El linfoma más frecuente de linfocitos B descrito en pacientes con SS es el MZL, que incluye el linfoma de bajo grado de linfocitos B tipo MALT y el MBCL (249).

La denominación MALT consiste en el tejido linfoide extranodal asociado al epitelio gastrointestinal, bronquial y tejidos de las mucosas. Está compuesto de linfocitos que pueden invadir estos lugares para procesar antígenos lumbinales y así proporcionar inmunidad de la mucosa. Los linfomas de bajo grado pueden surgir de los tejidos linfoides (MALT-linfomas) y del tejido linfoide asociado a otros tipos de epitelio. Los linfomas MALT se presentan con frecuencia como enfermedad extraganglionar localizada que afecta al tejido epitelial glandular. Isaacson et al (301,305) fueron los primeros en mencionar el concepto de linfomas extranodales MALT. Se ha descrito que este grupo de linfomas surge del tejido extranodal del tubo digestivo, glándulas salivales, pulmón y tiroides (301,305,306) y con poca frecuencia del tejido extranodal

normal como el de las placas de Peyer. Los linfomas MALT de bajo grado se caracterizan por presentar un curso clínico indolente y una similitud en la organización del MALT normal. Los linfomas MALT poseen características poco conocidas, como el mecanismo por el cual las células neoplásicas permanecen confinadas a un solo lugar, la presencia o ausencia de tráfico neoplásico celular y la diseminación específica de linfomas MALT a otras mucosas. Por otra parte, los linfomas MALT de bajo grado pueden sufrir una transformación histológica a formas más agresivas, habitualmente a un linfoma difuso de células grandes, con el consiguiente cambio en el pronóstico y tratamiento. El MBCL, homólogo de los linfomas MALT, es una neoplasia recientemente descrita de linfocitos B (302,303,307).

Las células neoplásicas del MBCL, además de tener inmunoglobulinas monoclonales en la superficie y antígenos B celulares asociados, carecen de CD25 (302,308,309). Clínicamente, el MBCL tiene un curso indolente, afecta a los ganglios linfáticos, puede progresar a un linfoma más agresivo (302,307,309,310) y afectar lugares extranodales (302,309,310). Se sugiere que la asociación frecuente del MBCL con el SS se debe a que las glándulas salivales drenan a los ganglios linfáticos del cuello, que forman parte del ciclo de la circulación sistémica de los linfocitos (311).

La asociación de SS y mieloma múltiple (MM) es infrecuente y sólo se han descrito 13 casos (236,244,312-321) (Tabla 16).

TABLA 16. Mieloma múltiple en pacientes con SSp

Autor (referencia)	Año	Casos publicados
Shearn et al (234)	1971	1
Bourbigot et al (313)	1983	1
Casaril et al (314)	1987	1
Iijima et al (315)	1989	1
Villanueva et al (316)	1990	1
McCurley et al (236)	1990	1
Ota et al (317)	1995	1
Rodríguez-Cuartero et al (318)	1997	1
Fadilah et al (319)	1999	1
Gal et al (320)	2000	2
Terpos et al (321)	2000	1
Pertovaara et al (244)	2001	1
TOTAL		13

Entre éstos, dos son plasmocitomas extramedulares de las glándulas salivales (316) y piel (236). También se ha descrito un mieloma parotídeo (314) y un caso de SS como manifestación inicial de un MM (317); la biopsia labial muestra infiltración de linfocitos y células plasmáticas.

Otras neoplasias hematológicas descritas excepcionalmente en pacientes con SS son 4 casos de MW (132,322,323) y 3 casos de leucemia linfocítica crónica (LLC) (132,323)

b) Linfomas T

Los linfomas de linfocitos T se han descrito esporádicamente en pacientes con SS (261,262,324-333) (Tabla 17).

TABLA 17. Linfomas T en pacientes con SSp

Autor	Año	Pacientes n	Afección
Wilke et al (324)	1984	1	NE
Schuurman et al (325)	1987	1	Sistémica
Isenberg et al (326)	1987	1	Piel
Rustin et al (327)	1988	1	Piel
Fredenrich et al (328)	1989	1	NE
van der Valk et al (329)	1989	1	Piel
Freimark et al (262)	1989	1	Piel
Chevalier et al (330)	1991	1	Sistémico
Ros et al (331)	1996	1	Pulmonar
Royer et al (261)	1997	1	Piel
Dubin et al (332)	1998	1	Piel
Goya et al (333)	2001	1	NE

NE, no especificado

La presentación más frecuente es la afección cutánea aunque Ros et al (331), han descrito un linfoma T pulmonar angiocéntrico asociado al SS. Finalmente, se ha descrito un caso de linfadenopatía angioinmunoblástica (334).

c) Linfoma de Hodgkin

El primer caso de linfoma de Hodgkin (LH) bien documentado en un paciente con SSp se publicó en 1990 (335), aunque esta asociación se había sugerido en estudios previos (228,232,235), no fue hasta este año cuando se describió por completo. En 1992, Vivancos et al (336) describieron dos casos adicionales de LH confirmado por histopatología en pacientes con un diagnóstico clínico e histológico previo de SSp. Estos dos pacientes

presentaron diferentes tipos de LH: 1 presentó el tipo de depleción linfocítica y el otro tipo de celularidad mixta. El primer caso publicado (335) fue de predominio linfocítico. Se han reportado otros casos adicionales de SS y LH (11,225,247,335-340) (Tabla 18).

TABLA 18. *Enfermedad de Hodgkin en pacientes con SSp*

Autor	Año	Tipo
Rothman (225)	1951	NE
Talal y Bunim (11)	1964	NE
Yum et al (337)	1975	NE
Martín-Santos et al (335)	1990	Predominación linfocítica
Vivancos et al (336)	1992	Depleción linfocítica
Vivancos et al (336)	1992	Celularidad mixta
Nagai et al (338)	1993	Celularidad mixta
Gaches et al (339)	1997	NE
Ramos-Casals et al (247)	1998	Celularidad mixta
Ramos-Casals et al (247)	1998	Depleción linfocítica
Navarro et al (340)	2001	Celularidad mixta

NE, no especificado

Es difícil establecer una relación patogénica entre el SSp y el LH, pues aún se desconoce la causa del LH. Estudios recientes han demostrado un origen linfocitario B para las células de Reed-Sternberg y una predisposición genética en pacientes con SS para el desarrollo de LH similar a la descrita para el linfoma B. Por el contrario, la incidencia de LNH en pacientes con SS es mucho más elevada que la esperada en la población general, a diferencia de la incidencia de LH.

2.2.4. Presentación clínica

La presentación clínica del linfoma en un paciente con SS es muy diversa. Los LNH con manifestaciones sistémicas se presentan con afección del estado general, hepatoesplenomegalia y linfadenopatía generalizada, lo cual suele estar asociado a estados avanzados de la enfermedad. En un estudio multicéntrico europeo (341), la mayoría de los pacientes con SS y linfoma presentaron parotidomegalia, fiebre, linfadenopatía y una mayor frecuencia de afección extraglandular (vasculitis cutánea y afección del sistema nervioso). De los 33 pacientes, 12 presentaron afección exclusivamente extranodal, 6 afección nodal y 15 ambas afectaciones. Cabe destacar la presencia de adenopatías, sobre todo laterocervicales, en 21 (64%) pacientes. Por otra parte, los focos extranodales más frecuentes fueron las glándulas salivales en 18 pacientes y la gástrica en 4. En la analítica destacaba una elevada frecuencia de citopenias (anemia y leucopenia) y la presencia de inmunoglobulinas monoclonales o crioglobulinas en suero, mientras que la hipogammaglobulinemia fue poco frecuente (menos del 10%).

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 (342) (Tabla 19).

TABLA 19. Afección extranodal en pacientes con SSp y LNH. (Ver referencia 342)

Localización	Casos publicados (n)
Glándula salival	95
Pulmonar	23
Gástrica	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
Utero	1
Intestino grueso (ciego)	1
Hueso	1
Ovario	1

En una serie francesa de 16 pacientes con SS y linfoma (261), los sitios más frecuentes de afección fueron la parótida (7 casos), el estómago (3 casos) y el pulmón (3 casos). Se han descrito con menos frecuencia otras presentaciones clínicas como: insuficiencia renal hiperuricémica con hipercalcemia (343), clínica neurológica (habitualmente en linfomas de alto grado), masas renales, testiculares u ováricas y, de forma excepcional, se ha descrito afección del timo (256,309,344-346), la piel (341,347) o los anexos oculares (346,348,349) (Figura 13).

FIGURA 13. Linfoma MALT ocular en una paciente con SS e infección crónica por el VHC



2.2.5. Diagnóstico

a) Evaluación clínica

La amplísima diversidad en cuanto a presentación y sitio de afección obliga a una precisa estadificación, mediante evaluación radiológica (TAC o RM) y biopsia de la médula ósea. La evaluación de datos como la edad, el tamaño de las adenopatías o la masa linfomatosa, el número de sitios extranodales afectados y los niveles de lactato deshidrogenasa (LDH), contribuyen a determinar el pronóstico y seleccionar la mejor terapéutica individualizada para cada paciente.

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.

El estudio histopatológico continúa siendo básico para el diagnóstico definitivo de linfoma en un paciente con SS. Los datos clínicos pueden resultar poco esclarecedores, ya que la mayoría pueden presentarse en muchos pacientes con SS sin que exista un linfoma. Por otra parte, la existencia de monoclonalidad tampoco puede utilizarse como criterio diagnóstico obligado de malignidad, ya que la expansión clonal es un hecho frecuente en el SS. Por tanto, la sospecha de proliferación linfoide maligna en un paciente con SS obliga a descartar el linfoma mediante el estudio histopatológico. La accesibilidad del tejido varía en función de la sospecha del sitio linfomatoso, que puede ser desde tejidos superficiales (adenopatías periféricas o lesiones cutáneas) hasta órganos parenquimatosos (pulmón o tubo digestivo). Es imprescindible realizar una biopsia a fin de obtener la máxima muestra de tejido. No deben realizarse punciones aspirativas, ya que no son diagnósticas.

Distinguir entre un linfoma y una expansión clonal linfocitaria benigna suele ser un problema difícil de resolver, especialmente aquellos casos donde el proceso linfoproliferativo aparece en las mucosas o en las glándulas salivales (301). Además, los linfomas pueden permanecer localizados en un mismo sitio durante muchos años, e incluso se ha descrito la remisión espontánea sin tratamiento de linfomas de bajo grado (226,227); ello hace todavía más borrosa la línea que separa la benignidad y la malignidad en el linfoma del paciente con SS. Los análisis moleculares, junto al cuadro clínico, pueden ayudar a decidir cuándo un proceso linfoproliferativo benigno como el

SS evolucionará hacia la malignidad y cuando precisará de una terapéutica agresiva.

b) Detección de inmunoglobulinas monoclonales circulantes

Las inmunoglobulinas monoclonales son el único producto de una sola clona de linfocitos B relativamente maduros o de células plasmáticas. La presencia de inmunoglobulinas monoclonales no equivale por sí misma a la existencia de proliferación linfoide maligna de linfocitos B, sino que indica únicamente la presencia de una o más poblaciones de linfocitos B capaces de producir una inmunoglobulina homogénea. La detección de las inmunoglobulinas monoclonales se realiza por medio de electroforesis de proteínas séricas sobre acetato de celulosa o gel de agarosa que permite en la mayoría de los casos, la detección de una banda electroforéticamente homogénea. Se ha considerado que la característica del proceso de transición de un estado de autoinmunidad a un estado de proliferación linfoide maligno, es la presencia de inmunoglobulinas monoclonales en suero y en orina de pacientes con SS antes de la aparición del linfoma, por lo que su seguimiento y caracterización es de gran valor en pacientes con SS (350,351). En 1983, Moutsopoulos et al (351) encontraron que los pacientes con SS presentaban una elevada incidencia de cadenas ligeras libres circulantes en suero y que el nivel de cadenas ligeras libres en orina se correlacionaba con la actividad de la enfermedad (352).

Asimismo, se ha descrito que la expansión monoclonal de linfocitos B en pacientes con SS se correlaciona con la detección de inmunoglobulinas monoclonales o cadenas ligeras (11,353,354). El origen monoclonal de las

células plasmáticas monotípicas en la sialadenitis autoinmune, se ha confirmado mediante estudios sobre el reordenamiento de los genes de las inmunoglobulinas (262,355). Con todo, es necesario mencionar que la evidencia de monoclonalidad no representa necesariamente la existencia de malignidad linfoide. Varios estudios demuestran la presencia de una expansión oligoclonal de linfocitos B en lesiones de las glándulas salivales menores de pacientes con SS sin evolución a linfoma. Pablos et al (356) estudiaron 13 pacientes con SS que presentaban expansión clonal de linfocitos B y ninguno desarrolló enfermedad linfoproliferativa durante el seguimiento. Por tanto, parece que la expansión clonal de los linfocitos B sería sólo un marcador temprano de malignidad y, por lo tanto, no apoya el uso de terapia agresiva en estos pacientes (352,357,358).

- **Detección del FR monoclonal.** Muchos de los pacientes con SS presentan niveles elevados de FR en suero (181). Estudios previos han mostrado que el FR monoclonal presenta idiotipos de reacción cruzada (IRC) (359,360) los cuales se clasifican en 3 grupos: *Wa* y *Po*, que incluyen el 60 y 20% del FR monoclonal, respectivamente (359) y el grupo *Bla* el cual define un subgrupo menor (360). La mayoría de los pacientes con SS expresan un ICR sobre las cadenas ρ de sus moléculas de FR definido por el anticuerpo monoclonal 17-109 (258). El Ac 17109 reacciona con el FR monoclonal que pertenece a la familia del idiotipo *Wa*, y presenta regiones similares variables de la cadena ligera κ perteneciente a la cadena del subgrupo V λ IIIb κ -L y más específico al gen 325 humkv conservado (361) Es importante añadir que la prevalencia de linfocitos B reactivos 17109 dentro de los infiltrados de las

glándulas salivales de pacientes con SS es 10 veces mayor que la de ganglios linfáticos de pacientes de la misma edad (258). Así, los defectos intrínsecos de los linfocitos B pueden dar como resultado la selección preferencial de un gen que codifique una región variable en particular de la cadena ligera (362) y/o la alteración de diversificar este gen mediante mutaciones somáticas posteriores (363). Las alteraciones de los linfocitos T consisten en la función excesiva de los linfocitos T colaboradores o en la disfunción para expresar clonas particulares de linfocitos B. El mayor número de linfocitos B reactivos frente al MoAb 17-109 en el SS puede formar parte de una alteración generalizada en la inmunoregulación, ya que estos pacientes tienen una alta incidencia de cadenas ligeras libres (351) y paraproteínas en suero y orina (364-366) y en la mayoría de los casos, el FR monoclonal IgM en suero y los crioprecipitados expresan el epítipo asociado con la región variable VκIIIb.

- **Crioglobulinas monoclonales.** Las crioglobulinas mixtas son proteínas que precipitan en frío, están formadas por la IgG y el FR anti-IgG, generalmente una IgM de origen monoclonal (tipo II) o policlonal (tipo III) (367). Las crioglobulinas se han observado en una gran variedad de enfermedades, entre ellas infecciones, enfermedades autoinmunes y neoplasias (368). Desde la publicación del primer caso de crioglobulinemia en un paciente con SS (369), se han realizado algunos estudios sobre la prevalencia y el significado clínico de las crioglobulinas en el SSp. La prevalencia de la crioglobulinemia en el SSp varía desde un 5 a un 61% (144,357,370-374). Las características de los crioprecipitados han demostrado un FR IgMκ monoclonal en la mayoría los pacientes con SS (144,193,371). Ramos et al (144) encontraron que la

presencia de vasculitis leucocitoclástica cutánea, la hipocomplementemia y la infección por VHC están independientemente asociados con la presencia de crioglobulinas en el suero de pacientes con SS.

En pacientes con SS y crioglobulinemia tipo II, se ha detectado la misma cadena ligera κ en los linfocitos B de las glándulas salivales (370). Moutsopoulos et al (370) encontraron un aumento de células que expresan las cadenas ligeras κ en los infiltrados de las glándulas salivales menores. Tzioufas et al (375) analizaron la expresión fenotípica de las células plasmáticas que infiltran las glándulas salivales menores de pacientes con SS y encontraron el predominio de células κ positivas, mientras que los pacientes sin crioglobulinas o con crioglobulinas policlonales tenían un porcentaje similar de cadenas κ y ζ expresadas en las células plasmáticas (262). Es por ello que la presencia de crioglobulinemia tipo II con un FR IgM monoclonal puede considerarse como un signo temprano de selección oligoclonal/monoclonal de linfocitos B en pacientes con SS.

c) Estudios genéticos y moleculares

La evaluación de la expansión clonal de los linfocitos B es un paso preliminar importante para estudiar los eventos patobiológicos implicados en las diferentes etapas de progresión del linfoma. La valoración de la clonalidad depende de la técnica utilizada e incluye estudios de inmunofenotipado e inmunogenotipado para identificar la proliferación monoclonal de los linfocitos B en el tejido linfoide infiltrado (304).

▪ **Estudios de inmunofenotipado.** Las expansiones clonales se caracterizan por reordenamientos de genes idénticos que codifican las inmunoglobulinas o los receptores de linfocitos T, dando como resultado una expresión fenotípica homogénea de esos productos de genes (376). El estudio de inmunofenotipado de los linfocitos periféricos, así como de los linfocitos en los diversos tejidos (ganglios linfáticos, bazo, médula ósea, etc) mediante citometría de flujo, se utiliza ampliamente en el laboratorio para el diagnóstico y la tipificación de las alteraciones linfoproliferativas. La tipificación fenotípica sobre la clonalidad de los linfocitos B implica el uso de anticuerpos monoclonales o policlonales dirigidos contra las cadenas ligeras y pesadas de las inmunoglobulinas, con la utilización de antisuero específico peroxidasa conjugado para cadenas pesadas (IgM, IgA, IgG) o cadenas ligeras (ζ o ρ) que se aplican directamente sobre secciones de tejido para identificar poblaciones monoclonales. Se conoce bien la aparición y expresión de las distintas inmunoglobulinas durante la ontogenia de linfocitos B normales y esto permite una clara identificación de las etapas de desarrollo de linfocitos B homólogos neoplásicos (377,378). Así, todas las expansiones de linfocitos B capaces de sintetizar y expresar inmunoglobulinas pueden ser bien tipificadas por su expresión de inmunoglobulina citoplasmática o de membrana, con la característica restricción de la cadena ligera. Además, la intensidad de expresión de la inmunoglobulina de membrana se correlaciona con los niveles de diferenciación de los linfocitos B y obviamente con diferentes tipos de expansión neoplásica de los mismos. De todas formas, las diferencias entre el estudio histopatológico y el inmunofenotipado han llevado a la utilización de los estudios de inmunogenotipado.

- **Estudios de inmunogenotipado**

- **Linfocitos B.** El inmunogenotipado es la técnica más sensible para detectar los reordenamientos clonales del DNA en biopsias de tejido, por medio de técnicas de hibridación molecular que utilizan sondas específicas de DNA para las cadenas pesadas y ligeras de las inmunoglobulinas. El DNA se digiere *in vitro* mediante enzimas de restricción bacterianas, los fragmentos de DNA son separados por electroforesis en gel de agarosa y trasferidos a la membrana donde son expuestos a sondas de DNA específicas para las inmunoglobulinas. La membrana se seca y se realiza la autoradiografía para identificar los reordenamientos de bandas que representan las poblaciones clonales. Esta técnica puede detectar en el tejido un 1% o más de células conteniendo el mismo reordenamiento de inmunoglobulina frente al 10% por inmunohistoquímica. El inmunogenotipado incluye el Southern blot, la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) y la hibridación *in situ* (ISH).

La evaluación molecular de la clonalidad de los linfocitos B por análisis de hibridación Southern blot representó un gran avance en el estudio de la linfomagénesis de linfocitos B. Por medio de esta técnica, se puede demostrar la presencia de poblaciones clonales antes de la aparición del proceso linfoproliferativo (299,355,379,380). Este tipo de estudio requiere una gran cantidad de tejido fresco, lo que limita su utilidad en los pacientes. Fishleder et al (355) demostraron la presencia de reordenamientos de genes de inmunoglobulinas en las lesiones de las glándulas salivales que fueron consideradas como lesiones linfoepiteliales benignas sin afección linfomatosa. Por otra parte, Bodeutsch et al (381) describieron que la evolución a gammapatía sistémica monoclonal o linfoma maligno ocurrió exclusivamente en

el subgrupo de pacientes con poblaciones de células plasmáticas monotípicas, con una proporción de $\rho:\zeta >3$.

Recientemente, la PCR se ha utilizado con éxito en la valoración de la clonalidad de los linfocitos B en tumores por medio de la amplificación de los reordenamientos de la región VDJ de las cadenas pesadas y cadenas ligeras (313,382,383). Es una técnica más sensible que el Southern blot para la detección de los reordenamientos monoclonales ya que puede detectar la monoclonalidad en más del 85% de los linfomas MALT (241,384). De Vita et al (299) estudiaron la utilidad de la PCR en la detección de la clonalidad de los linfocitos B en 7 pacientes con SS que presentaban parotidomegalia y sospecha de linfoma maligno. Así, el uso de la PCR para detectar pequeñas poblaciones de linfocitos B monoclonales puede utilizarse como marcador en el seguimiento de la evolución de una clona neoplásica de linfocitos B en varias muestras de biopsia.

Finalmente, Speight et al (385) utilizando la ISH para la cadena ρ y ζ , estudiaron el RNA mensajero (mRNA) en glándulas salivales labiales, y sugirió que la determinación de la proporción de $\rho:\zeta$ de las glándulas salivales menores podría proporcionar una importante información pronóstica. Jordan et al (253) encontraron una elevada frecuencia de restricción de cadenas ligeras detectadas por ISH en 13 de 70 casos de SS (19%), 13 casos mostraron restricción, y 4 (31%) desarrollaron posteriormente un linfoma extraglandular. El valor predictivo positivo de este estudio para identificar pacientes con riesgo de linfoma fue del 31%, con una sensibilidad del 67% y una especificidad del 86%. Es de suma importancia saber interpretar los resultados de los estudios de inmunogenotipado dentro del contexto de la situación clínica del paciente y con

los resultados del estudio histológico. Desde un punto de vista global, la existencia de pequeñas clonalidades de linfocitos B en lesiones enteramente benignas podría ser de poca importancia clínica, por lo que los análisis moleculares deben ser objetivos primordiales a tales muestras de biopsia.

▪ **Linfocitos T.** Pocos estudios se han centrado en el estudio del repertorio de linfocitos T (RCT) en pacientes con SS durante el curso de la proliferación linfoide linfocitaria B (386-388). La expansión de los linfocitos B se encuentra mantenida por una estimulación antigénica crónica producida en el microambiente local, como se ha demostrado en el modelo del *H.pylori* asociado a la proliferación linfoide gástrica de linfocitos B (288,389). Así, el estudio de la expansión clonal de linfocitos T puede ser de gran importancia en el estudio de diferentes etapas de la proliferación linfoide de linfocitos B. Para la evaluación de la expresión del RCT, se utiliza la citometría de flujo y/o estudios de inmunoquímica usando anticuerpos monoclonales (390,391).

Se han obtenido resultados diferentes en el estudio de la expansión de los linfocitos T en ciertas enfermedades autoinmunes que predisponen a la malignidad de los linfocitos B como la AR (392) pero pocos estudios se han concentrado en el SS (393,394). Las diferencias metodológicas, la existencia de una gran mayoría de linfocitos T no patológicas en el tejido lesionado, la distinta etapa de la enfermedad, el posible papel de múltiples antígenos ambientales o autoantígenos y la base genética, demuestran el por qué no se ha consensuado la existencia de las funciones del gen RCT (353,391,395,396).

2.2.6. Tratamiento

No existe una conducta terapéutica única para los pacientes afectados de un linfoma de bajo grado, en la mayoría de casos con linfoma MALT. Si el linfoma afecta a glándulas exocrinas y se encuentra localizado, se ha sugerido la no intervención terapéutica, con vigilancia activa de la enfermedad. Sin embargo, en la mayoría de los casos, se opta por aplicar tratamiento. Las opciones son muy variadas. La cirugía tiene su papel en formas localizadas si el tumor puede extirparse en su totalidad. En estos casos, la cirugía puede ser curativa, si bien el paciente puede desarrollar posteriormente un nuevo linfoma. La radioterapia se usa, en general, como tratamiento complementario si la exéresis quirúrgica no ha podido ser completa o, en ocasiones, tras la quimioterapia. Como excepción, se han de señalar los linfomas parotídeos, en los cuales la radioterapia puede ocasionar mucositis, así como una exacerbación de la xerostomía (397). La quimioterapia es el tratamiento más utilizado, tanto para las formas diseminadas como para aquellas formas localizadas en las que la cirugía y la radioterapia son muy problemáticas (por ejemplo, los linfomas MALT pulmonares). El tipo de quimioterapia varía según los centros. Desde la monoterapia (dorambucilo o ciclofosfamida, combinados en ocasiones con prednisona), a la poliquimioterapia convencional (de tipo CHOP: ciclofosfamida, adriamicina, vincristina y prednisona). En los últimos años, se han utilizado terapias biológicas, como el α -interferón (por ejemplo, para los linfomas MALT de la conjuntiva ocular) ó actualmente, ciertos anticuerpos monoclonales. El más representativo de estos últimos es el anti-CD20 que ha mostrado su eficacia en los linfomas MALT gástricos y cutáneos.

El tratamiento básico de cualquier linfoma agresivo es, desde luego, la poliquimioterapia. El régimen CHOP es el tratamiento estándar, pero según las circunstancias y los factores pronósticos se pueden administrar quimioterapias más o menos agresivas. En casos seleccionados como en pacientes jóvenes con mal pronóstico, con respuesta parcial o tras una recidiva de un linfoma agresivo, se puede realizar un trasplante autólogo con promotores hematopoyéticos.

a) Estudio multicéntrico europeo de pacientes con linfoma y SS

En la serie multicéntrica europea que estudia las características de 33 pacientes con linfoma y SS (341), los pacientes con linfoma de bajo grado no recibieron tratamiento alguno, y tan sólo uno de ellos progresó a linfoma de alto grado. Los restantes 21 pacientes recibieron tratamiento, 15 con quimioterapia y el resto con radioterapia/cirugía. Se consiguió la remisión completa en 17 (81%), de los cuales 12 eran linfomas de bajo grado, y sólo la remisión parcial en 2. De los 33 pacientes, murieron un total de 9 (27%); 4 (40%) de los 10 pacientes con linfoma de grado intermedio/alto (por progresión de la enfermedad o complicaciones del tratamiento quimioterapéutico) y 5 (23%) de los 23 pacientes con linfomas de bajo grado (sólo uno progresó a alto grado, el resto murió por causas no relacionadas con el linfoma). La supervivencia media fue de 1.8 años para los linfomas de grado intermedio/alto y de 6.33 para los de bajo grado. Finalmente se demostró que la presencia de síntomas B, el tamaño tumoral superior a 7 cm y el tipo histológico, eran factores asociados a una menor supervivencia. En otro estudio, Royer et al (261) consiguieron una

remisión completa a los 5 años en 11 de los 16 pacientes, y la remisión parcial de la enfermedad en otros 3.

La localización y el tipo histológico son factores importantes a tener en cuenta en el manejo del linfoma extranodal del paciente con SS, en general, los linfomas gastrointestinales y nasofaríngeos suelen ser más agresivos que los pulmonares, oculares o salivales. 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.

2.3. Mortalidad

El riesgo elevado en desarrollar un linfoma en pacientes con SS ha obligado a los investigadores clínicos a intentar establecer factores pronósticos (Tabla 20).

TABLA 20. Características clínicas e inmunológicas que se han relacionado con la aparición de un síndrome linfoproliferativo en el SSp

Características clínicas
Parotidomegalia
Esplenomegalia
Adenopatía
Adenopatías hiliares o mediastínicas
Nódulos pulmonares
Fiebre persistente
Características inmunológicas
Descenso de IgM en suero
Factor reumatoide negativo (después de haber sido positivo)
η_2 -microglobulina elevada en suero
Inmunoglobulinas monoclonales circulantes
CM
Idiotipos de reacción cruzada (17-109, G6, SF18/2)

En 1978, Kassan et al (233) fueron los primeros autores en describir que la existencia de linfadenopatía, esplenomegalia, parotidomegalia y exposición previa a sustancias inmunosupresoras se asociaba al desarrollo de linfoma en pacientes con SS. Han tenido que pasar más de veinte años para que estudios con un número suficiente de pacientes confirmen estos datos. Por ejemplo, en el estudio multicéntrico europeo (341), en el que 33 (27%) pacientes con linfoma y SS habían recibido tratamiento inmunosupresor previo, el 85% presentaban parotidomegalia y el 66% linfadenopatías, aunque sólo el 3% presentaban esplenomegalia. Otro estudio realizado por Valesini et al (242) confirma que la linfadenopatía y la esplenomegalia son factores clínicos predictivos del desarrollo de LNH. Datos parecidos obtuvieron Sutcliffe et al (313), quienes observaron que la historia previa de parotidomegalia y linfadenopatía predecían la evolución a linfoma. Otros estudios han detectado una mayor presencia de manifestaciones extraglandulares en los pacientes que desarrollan linfoma, por ejemplo púrpura en extremidades inferiores, posiblemente secundaria a la existencia de crioglobulinas (233,239,241,299). Finalmente, los pacientes con inicio de la enfermedad antes de los 35 años, presentan una mayor prevalencia de linfadenopatía, FR, crioglobulinas y proliferación linfoide, lo cual podría conferir a la edad de inicio del SS un importante valor pronóstico (247).

En 1971, Cummings et al (398) describieron una reducción importante de la hipergammaglobulinemia justo antes de la aparición del linfoma en pacientes con SS. Otros autores describieron reducciones en los niveles de IgM sérico o negativización del FR (399) datos que no se han confirmado en estudios posteriores. Algunos autores han descrito niveles elevados de β 2-

microglobulina (147) y del receptor soluble de la IL-2 (400) como marcadores de posible evolución a linfoma. Por último, Tzioufas et al (193) han demostrado recientemente que la presencia de CM y de ciertos idiotipos del FR monoclonal (17-109 y G6) se asocia a un riesgo mayor de desarrollar linfoma. En una serie de 103 pacientes con SS seguidos prospectivamente durante 5 años, 7 desarrollaron linfoma, y 6 de ellos (83%) tenían crioglobulinas al inicio del estudio frente a 12 (12%) de los 96 que al final no desarrollaron linfoma. Estos datos muestran que la determinación de crioglobulinas, un dato de laboratorio fácil de realizar, puede utilizarse como un factor predictivo del posible desarrollo de linfoma en pacientes con SS.

JUSTIFICACIÓN UNITARIA DEL TEMA

Nuestros trabajos se han centrado en el estudio del síndrome de Sjögren primario y sus principales características clínicas, hematológicas e inmunológicas en una cohorte de pacientes estudiada de forma estandarizada y prospectiva en el Servicio de Enfermedades Autoinmunes del Hospital Clínic de Barcelona.

El primer trabajo describe las principales características hematológicas de nuestra serie de pacientes, analizando la prevalencia y el significado clínico de las citopenias, la gammapatía monoclonal y la linfoproliferación.

En el segundo trabajo abordamos la relación existente entre el SS y otras enfermedades autoinmunes sistémicas (como la sarcoidosis).

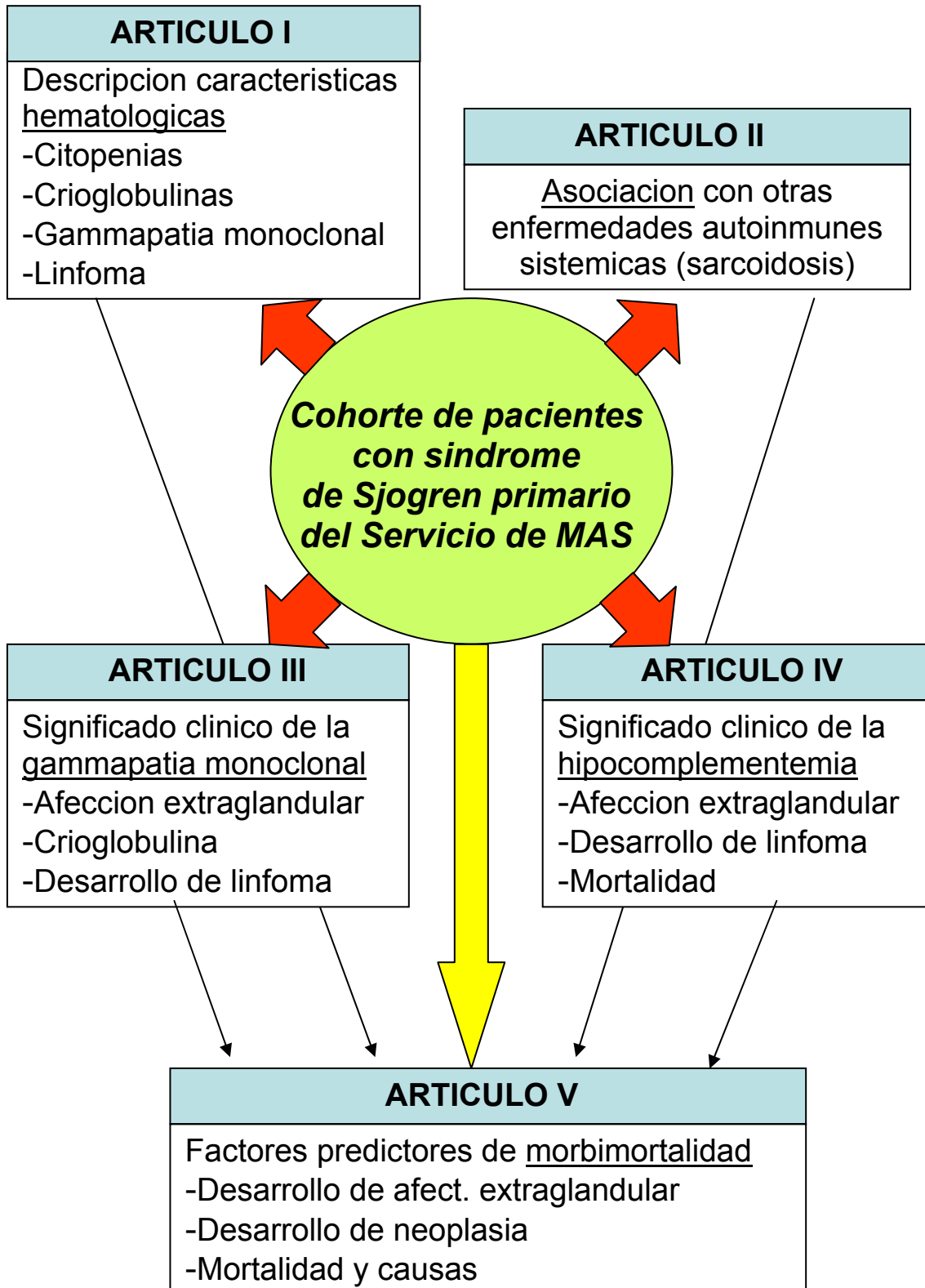
El tercer trabajo analiza la asociación de las inmunoglobulinas monoclonales circulantes con las principales manifestaciones extraglandulares y el desarrollo de linfoma.

En el cuarto trabajo se estudia el impacto pronóstico de los niveles de complemento en la evolución del paciente con SSp (afección extraglandular, linfoma y mortalidad).

El quinto trabajo analiza los posibles factores predictores de desarrollo de afección extraglandular, neoplasias y mortalidad en nuestra cohorte de pacientes seguida de forma prospectiva en el Servicio.

En el siguiente gráfico se refleja la sinopsis del desarrollo de la presente Tesis Doctoral.

Sinopsis de la Tesis Doctoral



TRABAJOS PUBLICADOS



MEDICINE® 81: 281-92, 2002

Primary Sjögren Syndrome

Hematologic Patterns of Disease Expression

MANUEL RAMOS-CASALS, M.D., PH.D., JOSEP FONT, M.D., PH.D., MARIO GARCÍA-CARRASCO, M.D., PH.D.,
MARÍA-PILAR BRITO, M.D., JOSÉ ROSAS, M.D., PH.D., JAIME CALVO-ALEN, M.D., PH.D.,
LUCIO PALLARÉS, M.D., PH.D., RICARD CERVERA, M.D., PH.D., AND MIGUEL INGELMO, M.D., PH.D.



(*Medicine* 2004;83:85–95)

Sarcoidosis or Sjögren Syndrome?

Clues to Defining Mimicry or Coexistence in 59 Cases

Manuel Ramos-Casals, MD, PhD, Pilar Brito-Zerón, MD, Mario Garcia-Carrasco, MD, PhD,
and Josep Font, MD, PhD

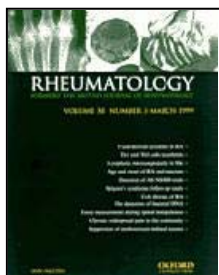


Medicine • Volume 84, Number 2, March 2005

Circulating Monoclonal Immunoglobulins in Sjögren Syndrome

Prevalence and Clinical Significance in 237 Patients

Pilar Brito-Zerón, MD, Manuel Ramos-Casals, MD, PhD, Norma Nardi, MD,
Ricard Cervera, MD, PhD, Jordi Yagüe, MD, PhD, Miguel Ingelmo, MD, PhD,
and Josep Font, MD, PhD



Rheumatology 2005;44:89–94

Hypocomplementaemia as an immunological marker of morbidity and mortality in patients with primary Sjögren's syndrome

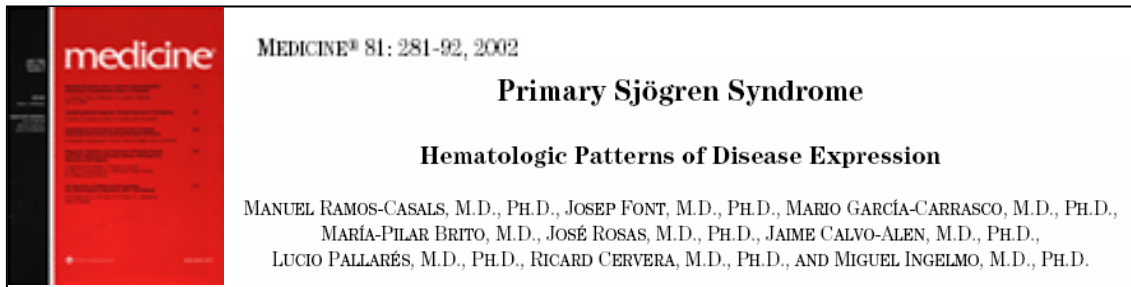
M. Ramos-Casals, P. Brito-Zerón, J. Yagüe¹, M. Akasbi, R. Bautista,
M. Ruano, G. Claver, V. Gil and J. Font



Arthritis Rheum (remitido)

Predictors of morbidity and mortality in patients with primary Sjögren syndrome: A prospective cohort study

Brito-Zerón P, Ramos-Casals M, Bové A, Vargas A, Sentís J,
Cervera R, Ingelmo M, Font J.

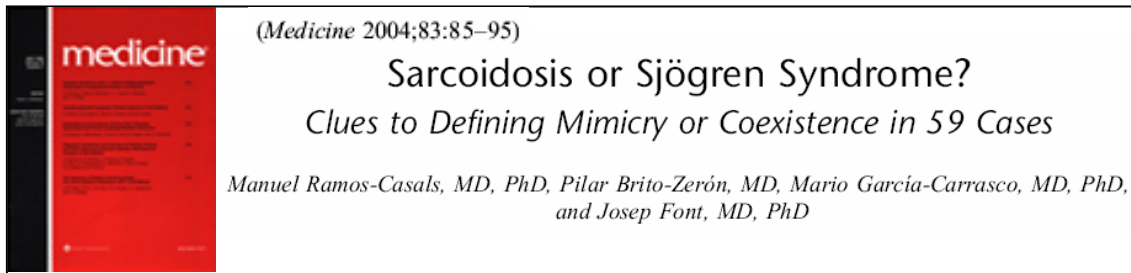


OBJETIVOS

1. Analizar la prevalencia de las manifestaciones hematológicas en una serie amplia de pacientes diagnosticados de SSp.
2. Analizar la asociación entre las manifestaciones hematológicas y las manifestaciones glandulares y extraglandulares de los pacientes estudiados.
3. Analizar la asociación entre las manifestaciones hematológicas y las características inmunológicas de los pacientes con SSp.

PRINCIPALES RESULTADOS

- El 22% de 110 pacientes con SSp presentaron inmunoglobulinas monoclonales circulantes.
- La presencia de inmunoglobulinas monoclonales se correlacionó estadísticamente con la afectación pulmonar y la crioglobulinemia.
- El 5% de pacientes con inmunoglobulinas monoclonales desarrolló un proceso linfoproliferativo.



OBJETIVOS

1. Describir los casos de coexistencia de Sarcoidosis y SSp de nuestra cohorte de pacientes con SSp y revisar los casos publicados en la literatura.
2. Analizar las características clínicas, inmunológicas e histológicas de nuestros casos y los publicados en la literatura.
3. Analizar las diferencias entre la simulación o la verdadera coexistencia de una Sarcoidosis y un SSp.

PRINCIPALES RESULTADOS

- Las claves que permiten identificar la coexistencia de sarcoidosis y SS son una elevada prevalencia de manifestaciones sistémicas y parámetros inmunológicos positivos, así como la existencia de sialadenitis focal (grado III-IV de la escala de Chisholm-Mason junto con infiltración linfocitaria CD4+) en la glándula salival.
- La aparición de adenopatías hiliares, uveítis e hipercalcemia en un paciente diagnosticado previamente de SS nos podría orientar al diagnóstico de una posible coexistencia de una sarcoidosis.
- La aplicación de los criterios Americano-Europeos ha mostrado una sensibilidad y especificidad superior al 90% en la correcta identificación de la coexistencia de SS y sarcoidosis.



Medicine • Volume 84, Number 2, March 2005

Circulating Monoclonal Immunoglobulins in Sjögren Syndrome

Prevalence and Clinical Significance in 237 Patients

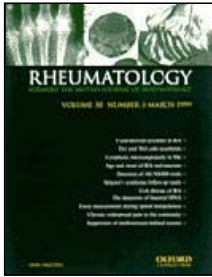
*Pilar Brito-Zerón, MD, Manuel Ramos-Casals, MD, PhD, Norma Nardi, MD,
Ricard Cervera, MD, PhD, Jordi Yagüe, MD, PhD, Miguel Ingelmo, MD, PhD,
and Josep Font, MD, PhD*

OBJETIVOS

1. Analizar la prevalencia de las inmunoglobulinas monoclonales circulantes en suero de los pacientes con SSp.
2. Analizar la asociación de las inmunoglobulinas monoclonales circulantes con las manifestaciones extraglandulares y marcadores analíticos e inmunológicos de los pacientes con SSp.
3. Analizar la asociación de las inmunoglobulinas monoclonales circulantes y los procesos linfoproliferativos en los pacientes estudiados.

PRINCIPALES RESULTADOS

- La prevalencia de las inmunoglobulinas monoclonales fue del 20%, siendo la IgG la inmunoglobulina más frecuente.
- Los pacientes con inmunoglobulinas monoclonales circulantes tuvieron una prevalencia significativamente mayor de anemia, hipergammaglobulinemia, VSG>50 mm/hr y crioglobulinas. Aunque no significativo, también tuvieron mayor prevalencia de afectación pulmonar respecto a los que no presentaban inmunoglobulinas monoclonales circulantes en suero.
- No encontramos un resultado estadísticamente significativo entre la presencia de inmunoglobulinas monoclonales circulantes y la presencia de procesos linfoproliferativos.



Rheumatology 2005;44:89–94

Hypocomplementaemia as an immunological marker of morbidity and mortality in patients with primary Sjögren's syndrome

M. Ramos-Casals, P. Brito-Zerón, J. Yagüe¹, M. Akasbi, R. Bautista, M. Ruano, G. Claver, V. Gil and J. Font

OBJETIVOS

1. Analizar la prevalencia de la hipocomplementemia en una serie amplia de pacientes diagnosticados de SSp.
2. Analizar el significado clínico (asociación con manifestaciones extraglandulares y alteraciones analíticas e inmunológicas) de la hipocomplementemia en los pacientes estudiados.
3. Analizar el papel de la hipocomplementemia en el desarrollo de procesos linfoproliferativos y mortalidad.

PRINCIPALES RESULTADOS

- La hipocomplementemia es un hallazgo presente en el 24% de los pacientes con SSp.
- La hipocomplementemia está estrechamente asociada con la presencia de manifestaciones extraglandulares del SSp principalmente, neuropatía periférica, vasculitis cutánea, FR y crioglobulinas.
- Los pacientes con hipocomplementemia tienen una elevada prevalencia de procesos linfoproliferativos y tienen una probabilidad de supervivencia menor respecto a los pacientes con SSp sin hipocomplementemia.



Arthritis Rheum (remitido)

Predictors of morbidity and mortality in patients with primary Sjögren syndrome: A prospective cohort study

Brito-Zerón P, Ramos-Casals M, Bové A, Vargas A, Sentís J, Cervera R, Ingelmo M, Font J.

OBJETIVOS

1. Analizar los factores predictivos en el momento del diagnóstico para el desarrollo de manifestaciones extraglandulares en una serie amplia de pacientes diagnosticados de SSp.
2. Analizar los factores predictivos en el momento del diagnóstico para el desarrollo de procesos linfoproliferativos y analizar la prevalencia y el tipo de procesos linfoproliferativos en los pacientes estudiados.
3. Analizar los factores predictivos en el momento del diagnóstico relacionados con la mortalidad y analizar las causas de mortalidad en estos pacientes.

PRINCIPALES RESULTADOS

- No encontramos factores epidemiológicos, clínicos o inmunológicos que se asociaran con el riesgo de desarrollar afección extraglandular.
- El 10% de los pacientes desarrollaron una neoplasia durante el seguimiento. De éstos, el 52% fueron procesos linfoproliferativos. Los principales predictores de desarrollo de linfoma B fueron la gammagrafía parotídea grado III/IV y la hipocomplementemia.
- Durante el seguimiento, 8% murieron. Los principales predictores de mortalidad fueron el género masculino, la gammagrafía parotídea grado III/IV, la hipocomplementemia y las crioglobulinas.

DISCUSIÓN

La historia natural del SSp es poco conocida. La frecuente presentación de la enfermedad en pacientes en edades avanzadas (a diferencia de otras enfermedades como el LES), la diversidad en los criterios clasificatorios a lo largo de los años y la falta de estudios prospectivos han dificultado el adecuado estudio evolutivo de esta enfermedad. Sin embargo, estudios realizados en los últimos años en series grandes de pacientes han aportado un mayor conocimiento sobre el curso evolutivo de la enfermedad. Los estudios coinciden en que aunque el SSp no es una enfermedad benigna, generalmente se caracteriza por una evolución estable de los síntomas y signos. Las excepciones a este curso benigno son el desarrollo de manifestaciones extraglandulares y la alta incidencia de linfomas, que ensombrecen el pronóstico de los pacientes con SSp.

La presentación en esta Tesis Doctoral de los trabajos científicos realizados en nuestro Servicio sobre las características y la historia natural del SSp nos ha permitido profundizar en aspectos de la enfermedad poco conocidos hasta ahora y que han empezado a desarrollarse a nivel internacional en estos últimos 5 años. Los resultados obtenidos han contribuido a solidificar los conocimientos actuales sobre la evolución y el pronóstico de los pacientes con SSp, especialmente respecto a los factores relacionados con el desarrollo de afección extraglandular, linfoproliferación y mortalidad.

1. EVOLUCIÓN DE LAS MANIFESTACIONES CLÍNICAS DEL SSP

1.1. Evolución de la afección glandular

La afección glandular en el SSp se traduce clínicamente por la sequedad de boca, ojos y otras mucosas (fosas nasales, faringe, tráquea, bronquios, piel

y vagina). En 1965, Bloch et al (12) describieron por primera vez un total de 62 pacientes diagnosticados de una enfermedad poco conocida hasta entonces, el SS. Estos autores incluyeron en su estudio a pacientes con SS asociado a otras enfermedades autoinmunes y otro grupo con SS sin evidencia de otra enfermedad autoinmune. Al comparar las características clínicas de la afección glandular (xerostomía, xeroftalmía) entre los distintos grupos, encontraron que el grupo con SS “primario” presentaba síntomas de sequedad más acentuados que aquellos pacientes con SS asociado a otras enfermedades autoinmunes y que el grado de gravedad de los síntomas de sequedad se mantenía estable durante el seguimiento. Treinta años más tarde, varios autores han confirmado la estabilidad de los síntomas de sequedad del SSp en estudios de seguimiento que oscilan entre 3.6 y 10 años de seguimiento (126,132,240,243,244). En una larga serie de pacientes, Skopouli et al (132) encontraron la misma prevalencia de sequedad de ojos (95% vs 95%) al diagnóstico y durante el seguimiento de la enfermedad, además de un leve aumento de la sequedad de boca (90% vs 92%) durante el seguimiento. Por otra parte, Pertovaara et al (244) encontró una leve mejoría, aunque no significativa, de los síntomas de sequedad de ojos (77% vs 72%) y de boca (94% vs 88%) durante el seguimiento del SSp. Igualmente, Kruize et al (240) encontraron una leve mejoría de la sequedad durante el seguimiento, aunque no estadísticamente significativa. Se desconoce qué factores podrían influir en el empeoramiento o mejoría subjetiva de los síntomas de sequedad, aunque el tratamiento, los factores ambientales, la percepción individual del paciente de su enfermedad y el propio carácter inflamatorio del SS podrían ser factores que influyan en la subjetividad de los síntomas de sequedad. García-Carrasco et al (97) intentaron encontrar una

asociación entre los síntomas de sequedad y las características epidemiológicas, presencia de manifestaciones extraglandulares y el perfil inmunológico en 400 pacientes con SSp, no encontrando ninguna asociación significativa con estas variables. Otro estudio encontró que los parámetros inmunológicos tampoco parecen influir en la mejoría o empeoramiento de estos síntomas de sequedad (126). En este estudio se dividió a los pacientes con SSp en 3 grupos: seronegativos, ANA/FR (+) y Ro/La (+), con la finalidad de encontrar diferencias clínicas entre estos grupos. Sin embargo, los autores no encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los síntomas de sequedad al inicio y durante el seguimiento de los pacientes de cada grupo, ni al comparar los tres grupos entre sí.

No se han realizado estudios longitudinales que analicen mediante pruebas objetivas la evolución de la sequedad en el SSp. Tan solo Gannot et al (243) evaluaron la evolución de la sequedad de boca en 49 pacientes con SSp por medio del flujo salival estimulado durante un periodo medio de 7 años. Los resultados de este estudio no mostraron diferencias significativas entre el flujo salival estimulado al diagnóstico y durante el seguimiento, lo que sugiere que la afección salival en el SSp es relativamente estable. Ningún estudio ha analizado los factores que pueden influir en la evolución de la afección glandular valorada por medios objetivos (pruebas oculares, gammagrafía parotídea, entre otros). Hasta ahora sólo un estudio transversal (97), ha analizado la asociación entre la positividad a las pruebas oculares y/o gammagrafía salival con las características epidemiológicas e inmunológicas de los pacientes con SSp, no encontrando ninguna asociación.

Por otra parte, la parotidomegalia es un signo que refleja la afección glandular en el SSp. De acuerdo al estudio clásico de Bloch et al (12) el 83% de los pacientes con SSp presentaban parotidomegalia. Sin embargo, estudios longitudinales más recientes han encontrado prevalencias más bajas, entre el 28 y 39% (240,244,132), en el momento del diagnóstico de la enfermedad. Esta prevalencia parece no modificarse durante el curso de la enfermedad. Skopouli et al (132) encontraron un leve aumento no significativo de la prevalencia de parotidomegalia durante el seguimiento (49% vs. 53%), mientras que Pertovaara et al (244) encontraron lo contrario, es decir, una menor prevalencia, aunque no significativa, de parotidomegalia durante el seguimiento respecto al diagnóstico (39% vs 46%). Independientemente de estas pequeñas diferencias entre los estudios, está claro que la prevalencia de la parotidomegalia no sufre cambios importantes durante el curso de la enfermedad, incluso, en los pacientes con distinto perfil inmunológico. Davidson et al (126) comparó la frecuencia de parotidomegalia en pacientes con SSp de acuerdo a su patrón inmunológico [seronegativos, ANA/FR (+), Ro/La (+)] no encontrando diferencias significativas dentro de cada grupo ni al comparar los 3 grupos entre sí. Nuestros resultados describen que cerca del 15% de pacientes presentaban o habían presentado parotidomegalia en el momento del diagnóstico del SSp, y que su presencia se asociaba a un mayor riesgo de desarrollo de linfoma en el seguimiento prospectivo de nuestra cohorte.

1.2. Evolución de la afección extraglandular

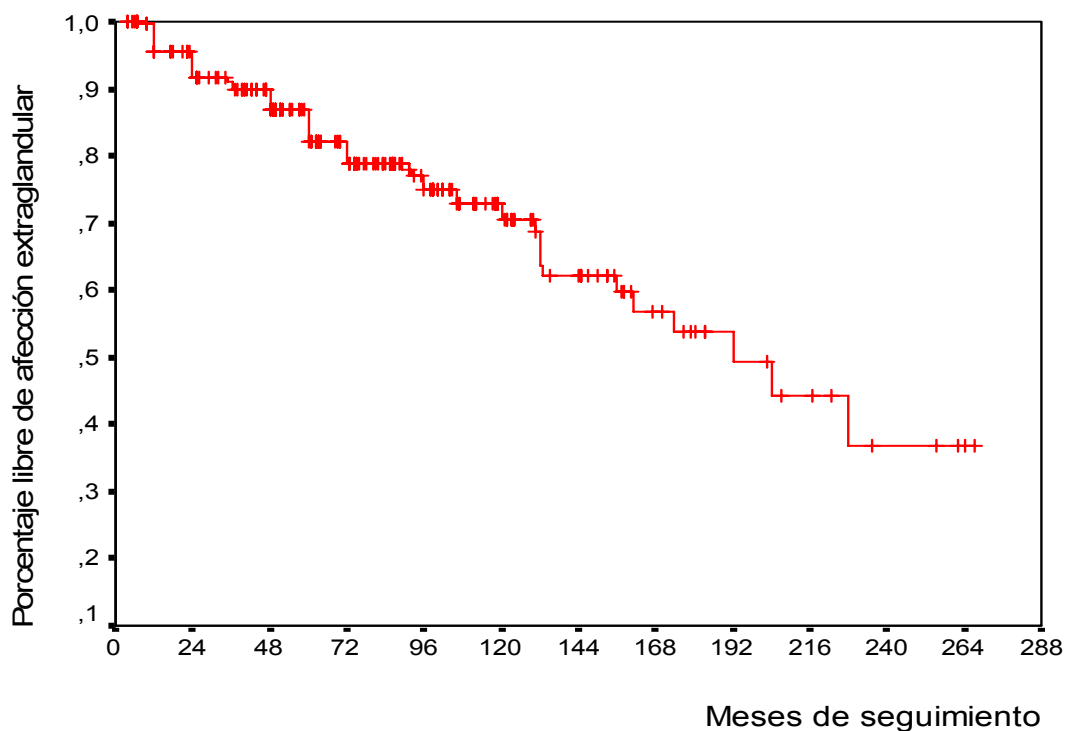
Aunque la afección glandular es el centro de las manifestaciones clínicas en los pacientes con SSp, cerca del 20% de los pacientes presentan manifestaciones extraglandulares (97). De acuerdo a los estudios publicados en la literatura, el curso de las manifestaciones extraglandulares es similar al de las manifestaciones glandulares. Kruize et al (240) observaron un curso estable de las manifestaciones extraglandulares durante el seguimiento de los pacientes durante una media de 5.4 años, con la excepción de una alta incidencia de procesos linfoproliferativos. Igualmente, Gannot et al (243) describieron un curso lento y estable de las manifestaciones sistémicas, pero con una elevada aparición de linfoma durante un seguimiento medio de 7 años. Por otra parte, Skopouli et al (132) observó que la afección cutánea, hepática, pulmonar y renal intersticial seguían un curso estable sin gravedad. Otras manifestaciones extraglandulares como la GMN, la neuropatía periférica y la linfoproliferación fueron eventos tardíos, con una incidencia de 6.6, 3.3 y 12.2 por 1,000 personas-año, respectivamente. De acuerdo a este estudio, la presentación inicial del SSp debe ser considerada como un factor determinante para su evolución y pronóstico. Es decir, aquellos pacientes que no presentan manifestaciones extraglandulares al inicio de la enfermedad, que representan cerca del 80% de los pacientes, tienen pocas probabilidades de presentarlas durante el seguimiento, mientras que aquellos que presentan manifestaciones extraglandulares (el 18% de pacientes) al inicio de la enfermedad, siguen un curso estable de sus manifestaciones extraglandulares o bien tienen más probabilidades de desarrollar un proceso linfoproliferativo (132,240,243). A pesar de estos interesantes aspectos de la evolución extraglandular en el SSp,

se necesitan estudios prospectivos para corroborar estos hallazgos. Además, uno de los principales aspectos a desarrollar es analizar y definir la existencia de factores que puedan predecir si un paciente determinado tiene un mayor riesgo de desarrollar afección extraglandular a lo largo de la evolución del SSp.

La hiperactividad inmunológica se ha perfilado como uno de estos factores. Garcia-Carrasco et al (97) en un estudio transversal, encontraron mayor prevalencia de autoanticuerpos en aquellos pacientes que presentaban afección extraglandular respecto a los que presentaban exclusiva afección glandular. Por otra parte, otro estudio (126) también encontró que los pacientes que inicialmente eran seronegativos al inicio de la enfermedad, tenían pocas probabilidades de desarrollar un SSp “sistémico”.

Los resultados presentados en esta Tesis Doctoral muestran una estrecha relación en los estudios transversales entre la afección extraglandular y la mayoría de marcadores inmunológicos (Ro, La, FR, crioglobulinas, hipocomplementemia, inmunoglobulinas monoclonales). Hemos analizado por primera vez la aparición prospectiva de manifestaciones extraglandulares, observando que cuanto mayor es el tiempo de seguimiento del paciente, más frecuente es que ya haya desarrollado afección extraglandular (Figura 14). Tan sólo un 35% de los pacientes seguidos durante más de 20 años aún no han desarrollado manifestaciones extraglandulares.

FIGURA 14. Aparición de afección extraglandular a lo largo del seguimiento de la cohorte de pacientes con SSp



1.2.1. Asociación de la afección extraglandular con marcadores inmunológicos

a) ANA

La positividad de los ANA en pacientes con SSp suele ser superior a 80% (180). Sin embargo, hay pocos estudios que han analizado su asociación con las manifestaciones extraglandulares del SSp. Estos estudios han encontrado una asociación entre los ANA y la presencia de púrpura cutánea, miositis, Raynaud y linfopenia (401), mientras que en otros trabajos, su presencia se ha relacionado (a títulos > 1:100) con un mayor grado de infiltración linfocitaria en la biopsia salival (402,403) (Tabla 21). Sin embargo, en un estudio previo, Ramos Casals et al (180) no encontraron relación estadísticamente significativa con ninguna manifestación clínica, y sí con la presencia de positividad para Ro/La. En el caso de encontrar títulos elevados

de ANA con negatividad para anti-Ro/La, se ha detectado su asociación con una mayor frecuencia de afección pulmonar y fenómeno de Raynaud (97).

TABLA 21. Asociación entre autoanticuerpos y manifestaciones clínicas y analíticas del SSp

ANA	FR	Ro	La
Púrpura cutánea	Articular	Parotidomegalia	Parotidomegalia
Miositis	Vasculitis	Cutánea	Púrpura cutánea
Raynaud	Linfoma glándula salival	Neurológica	Articular
Pulmonar		Miositis	Raynaud
Linfopenia		Adenopatías	Tiroidea
		Bloqueo cardiaco congénito	Linfopenia
		Anemia	Trombocitopenia
		Leucopenia	
		Linfopenia	
		Plaquetopenia	

b) FR

La prevalencia de FR en nuestra serie es del 38% (97). Los pocos trabajos que han analizado la relación entre el FR y las manifestaciones extraglandulares del SSp, han encontrado una asociación entre el FR y el flujo salival estimulado (404), la infiltración linfocitaria en glándula salival, e incluso se ha descrito que los linfomas de glándulas salivales en pacientes con SSp se originan en células B productoras de FR (405). En un estudio previo, Ramos-Casals et al, encontraron una relación estadísticamente significativa con la presencia de afección articular, vasculitis cutánea, positividad para Ro/La y crioglobulinas. Es posible que en algunos pacientes con SSp, la detección de FR esté en relación con la presencia de crioglobulinemia, reflejando la actividad

de tipo FR que poseen estas crioglobulinas (97). En nuestros resultados destaca que los pacientes con FR (+) en el momento del diagnóstico presentan un riesgo relativo 1.56 veces superior de desarrollar afección extraglandular que aquellos pacientes con FR (-).

c) Anti-Ro/SSA

Los anticuerpos contra el antígeno Ro/SSA se consideran los autoanticuerpos con mayor especificidad para el diagnóstico del SSp. Desde un punto de vista clínico, se ha observado una relación entre estos anticuerpos y el desarrollo de diversas manifestaciones extraglandulares e inmunológicas presentes en el SSp. Dentro de las manifestaciones clínicas, la más conocida es la afección cutánea. En estudios japoneses, prácticamente el 100% de los pacientes con SSp que desarrollan eritema anular producen anti-Ro (406). Las lesiones de eritema anular son prácticamente similares a las que se observan en el lupus cutáneo subagudo, y diversos autores han sugerido que podrían representar variaciones de un proceso patogenético similar (407). Por otra parte, los anti-Ro también se han relacionado con la presencia de vasculitis cutánea en pacientes con SSp. Alexander et al (408) describieron una mayor frecuencia de anti-Ro en pacientes con SSp y vasculitis respecto a los que no presentaban afección cutánea (86% frente al 19%), asociación comprobada por otros autores (182) y por nuestro grupo (180). Incluso, Provost et al (409) definieron 2 tipos de vasculitis en el SSp, una vasculitis leucocitoclástica que cursa con títulos altos de anti-Ro y FR y una vasculitis linfocitaria, habitualmente seronegativa.

Otra de las manifestaciones extraglandulares del SSp más asociadas con la presencia de anti-Ro/SSA es la afección neurológica. Alexander et al

(410) encontraron mayor prevalencia de anti-Ro en pacientes con SSp y enfermedad neurológica activa y progresiva, especialmente en los casos de enfermedad focal progresiva del SNC, alteraciones en la TC craneal o en la RM, o bien datos sugestivos de angitis de pequeño vaso en la angiografía cerebral. Los estudios *in vitro* realizados por los mismos autores parecen indicar un papel etiopatogénico directo de los anticuerpos anti-Ro/SSA en las lesiones vasculares cerebrales. En otros trabajos también se ha descrito la asociación entre SSp, anti-Ro/SSA y meningitis aséptica (411,412).

Una de las particularidades del anti-Ro/SSA es su clara relación con el bloqueo cardíaco congénito en mujeres anti-Ro/SSA (+) (413). Incluso el primer dato sugestivo de SSp 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 (414). Finalmente se han descrito otras asociaciones entre el anti-Ro/SSA y afección muscular (182,183,415), parotidomegalia y linfadenopatía (130).

Además de la asociación del anti-Ro/SSA con manifestaciones extraglandulares del SSp, también se han asociado con la existencia de ciertas hemocitopenias como anemia (130,185), leucopenia (126,130,185,186), linfopenia (126,166,186) y plaquetopenia (166,185). Recientemente, corroboramos la asociación con leucopenia en un análisis estadístico multivariado. Por otra parte, diversos autores han asociado la existencia de hipergammaglobulinemia con anti-Ro (130,185). De todas formas, nuestros resultados no han mostrado un papel pronóstico significativo de estos anticuerpos en la evolución de los pacientes con SSp.

) Anti-La/SSB

Pocos estudios han analizado la relación entre anti-La/SSB y las manifestaciones extraglandulares del SSp. Venables et al (189), encontraron una asociación entre los anticuerpos anti-La/SSB, la parotidomegalia y el desarrollo de púrpura cutánea. En un estudio previo, Ramos-Casals et al encontraron mayor afección articular, Raynaud, vasculitis cutánea, afección tiroidea y positividad para ANA, FR y Ro (180), además de una relación con la existencia de linfopenia y trombocitopenia que encontramos en los pacientes La (+). En nuestro estudio, tampoco los anti-La/SSB han mostrado ser un factor pronóstico.

e) Inmunoglobulinas monoclonales

La existencia de inmunoglobulinas monoclonales circulantes se ha asociado generalmente con el desarrollo de procesos linfoproliferativos, ya sea manifiestos (MM, linfoma) o como un factor predictivo (GMSI). Sin embargo, pocos estudios han analizado su relación con las manifestaciones extraglandulares del SSp, excluyendo al linfoma dentro de estas manifestaciones (Tabla 22). En los años 80, 2 estudios encontraron una interesante asociación entre las inmunoglobulinas monoclonales en suero (416,417) y las manifestaciones extraglandulares del SSp. De acuerdo a uno de estos estudios, la prevalencia de las inmunoglobulinas monoclonales en suero de pacientes con SSp alcanza el 67% (351). Recientemente hemos encontrado una prevalencia menor (18%) en una serie larga de pacientes (300 pacientes), una prevalencia similar a la encontrada en un estudio preliminar de Sibilía et al (418) (25%) en 1999. A pesar de las diferencias de prevalencia, nuestros resultados coinciden con los encontrados por Moutsopoulos et al

(351) en pacientes con SSp e inmunoglobulinas monoclonales. En nuestro estudio hemos encontrado una mayor prevalencia de neuropatía periférica (14% vs 9%), vasculitis cutánea (20% vs 11%), afección renal (9% vs 4%) y afección pulmonar (23% vs 7%) en los pacientes con inmunoglobulinas monoclonales, respecto a los que no las presentaban. Sin embargo, la afección pulmonar fue la única manifestación con significado estadístico ($p= 0.007$). Además, los pacientes sin inmunoglobulinas monoclonales mostraron una menor prevalencia de fibrosis pulmonar respecto a aquellos con inmunoglobulinas monoclonales (27% vs 50%), aunque la diferencia no fue significativa. También encontramos mayor prevalencia de alteraciones analíticas como anemia (37% vs 19%, $p=0.043$) e hipergammaglobulinemia (52% vs 23%, $p=0.002$) en los pacientes con inmunoglobulinas monoclonales, lo que indicaría mayor hiperactividad de linfocitos B en estos pacientes. Además, cerca del 50% de nuestros pacientes con inmunoglobulinas monoclonales presentaron elevación de la VSG (49% vs 17%, $p<0.001$), valores elevados originados por la gran cantidad de proteínas séricas circulantes (tanto mono como policlonales). Por el contrario, no encontramos asociaciones significativas entre las inmunoglobulinas monoclonales y los principales autoanticuerpos del SSp, aunque sí observamos una mayor frecuencia de crioglobulinas e hipocomplementemia en los pacientes con inmunoglobulinas monoclonales. Gottenberg et al (419) recientemente han analizado los niveles de cadenas ligeras en suero de 139 pacientes con SSp y su asociación con las manifestaciones clínicas de la enfermedad. En este estudio, la prevalencia de cadenas ligeras en pacientes con SSp fue del 22%. Los niveles de cadenas ligeras fueron más elevados en pacientes con

manifestaciones sistémicas respecto a los pacientes con exclusiva afección glandular (valor medio de cadenas kappa: 19 vs 13 mg/L, $p=0.01$; valor medio de cadenas lambda: 21 vs 16.7, $p=0.04$). Igualmente, la prevalencia de cadenas libres circulantes fue significativamente mayor en pacientes con manifestaciones extraglandulares (32% vs 14%, $p=0.01$). Además, los pacientes sin gammapatía monoclonal pero con afección extraglandular presentaron niveles más elevados de cadenas libres circulantes, respecto a los que no presentaban manifestaciones extraglandulares (31% vs 12%, $p=0.02$). Igualmente, los niveles elevados de cadenas ligeras se asociaron con las manifestaciones extraglandulares, incluso en pacientes con SSp inmunonegativos. Es decir, los niveles de cadenas ligeras fueron significativamente mayores en los pacientes con manifestaciones extraglandulares independientemente de su patrón inmunológico o presencia/ausencia de gammapatía monoclonal. Las principales manifestaciones clínicas y analíticas asociadas con las inmunoglobulinas monoclonales se hayan resumidas en la Tabla 22.

Así, de acuerdo a los hallazgos encontrados en nuestro estudio y al de Gottenberg (419), la detección de inmunoglobulinas monoclonales no sólo nos ayuda a identificar aquellos pacientes con riesgo de linfoproliferación, como clásicamente se ha descrito, sino que también su presencia se ha asociado con determinadas manifestaciones extraglandulares como la afección pulmonar.

TABLA 22. Manifestaciones clínicas y analíticas asociadas con las inmunoglobulinas monoclonales, crioglobulinas y complemento

Immunoglobulinas monoclonales	Crioglobulinas	↓C4	↓C3	↓CH50
Pulmonar	Vasculitis	Vasculitis	Articular	Parotidomegalia
Anemia	GMN	GMN	Adenopatías	Vasculitis
Hipergammaglobulinemia	Neuropatía	Neuropatía	Linfoma	Pulmonar
↑VSG	↓ Complemento	Adenopatías		ANA
Crioglobulinas	Anti-Ro y anti-La	ANA		Crioglobulinas
		FR		Linfoma
		Crioglobulinas		
		Linfoma		

f) Crioglobulinas

La presencia de crioglobulinas en el SSp se ha asociado con el desarrollo de GMN y neuropatía periférica. Además, nuestro grupo recientemente describe que aquellos pacientes con SSp y crioglobulinas tenían mayor prevalencia de vasculitis cutánea e hipocomplementemia respecto a los pacientes sin CM. Finalmente Tzioufas et al (193), en un estudio prospectivo de 103 pacientes con SSp, encontró una correlación significativa entre la presencia de crioglobulinas monoclonales y la prevalencia de anti-Ro y La, así como de manifestaciones extraglandulares.

g) Hipocomplementemia

A pesar de que la hipocomplementemia es un dato inmunológico que presentan con frecuencia los pacientes con SSp (24%, de acuerdo a nuestro estudio), su estudio en el SSp ha sido escaso. Estudios realizados en los años

80 encontraron una asociación de la hipocomplementemia con la afección cutánea (99,420), neurológica (421) y renal (96,422) en el SSp. Sin embargo, en los últimos 5 años, dos estudios llevados a cabo en series largas de pacientes (uno de ellos incluido en la presente Tesis) han confirmado el papel de la hipocomplementemia en el desarrollo de manifestaciones extraglandulares en el SSp.

El primer estudio (132) demostró que la hipocomplementemia, a expensas de C4, era un factor predictivo de desarrollo de GMN ($p=0.0153$), junto con la presencia de crioglobulinas ($p=0.0318$) y púrpura palpable ($p=0.0054$). De acuerdo a este estudio, el riesgo de desarrollar GMN en los pacientes con niveles bajos de C4 fue 8.6 veces mayor respecto a los que no presentaban hipocomplementemia. El riesgo de desarrollar GMN para los que presentaban crioglobulinas y púrpura palpable era de 6.5 y 12.4, respectivamente.

En el segundo estudio, llevado a cabo por nuestro grupo, encontramos una asociación significativa entre los niveles bajos de complemento y las manifestaciones extraglandulares (vasculitis cutánea, adenopatías, afección articular, neuropatía periférica) y los marcadores inmunológicos (crioglobulinas y FR). Estas características son típicas de la expresión clínica e inmunológica de la vasculitis crioglobulinémica, lo que sugiere el papel de la crioglobulinemia en la expresión sistémica del SS en pacientes con hipocomplementemia.

Así de acuerdo a nuestros resultados y a los de la literatura, la hipocomplementemia y las crioglobulinas son dos de los factores inmunológicos más relacionados con el desarrollo de manifestaciones extraglandulares en el paciente con SSp.

1.2.2. Factores predictores de desarrollo extraglandular

Ningún estudio hasta la fecha ha analizado el posible papel de factores epidemiológicos, clínicos, histológicos e inmunológicos en el momento del diagnóstico en el futuro desarrollo de manifestaciones extraglandulares del paciente con SSp. En esta Tesis Doctoral presentamos los primeros resultados al respecto, que muestran que los factores pronósticos que mostraron una mayor significación estadística con el desarrollo de manifestaciones extraglandulares durante el seguimiento fueron la presencia de afección extraglandular previa (HR, 1.5; $p=0.089$), gammagrafía parotídea grado III/IV (HR, 1.77; $p=0.062$), FR (+) (HR, 1.56; $p=0.071$) y valores disminuídos de C4 (HR, 1.87; $p=0.074$). No observamos resultados estadísticamente significativos en las curvas de Kaplan-Meier de aparición de afección extraglandular, aunque los factores más cercanos a la significación estadística fueron la presencia de afección extraglandular al diagnóstico (log rank= 0.083), una gammagrafía parotídea grado III/IV (log rank= 0.056), el FR (log rank= 0.065) y los niveles bajos de C4 (log rank= 0.065).

2. EVOLUCIÓN DE LAS ALTERACIONES ANALÍTICAS

2.1. Parámetros hematológicos

El único estudio que ha analizado los parámetros hematológicos (recuento de hematíes, leucocitos y plaquetas) no encontró cambios significativos de estos parámetros durante la evolución del SSp (244). Otros estudios tampoco han encontrado fluctuaciones o cambios importantes en los niveles de Hb (132,240) o en el recuento de leucocitos (132,243). Por otra parte, el análisis de la VSG durante la evolución de la enfermedad ha

demostrado resultados dispares (240,243,244). Pertovaara et al (244), encontraron un valor medio de VSG significativamente menor durante el seguimiento de la enfermedad respecto al diagnóstico (22% vs 28%, $p < 0.0001$), mientras que otros estudios (240,243) encontraron un aumento, aunque no significativo, del valor medio de la VSG durante el seguimiento la enfermedad respecto al inicio.

2.2. Parámetros inmunológicos

Una de las principales características inmunológicas del SSp es la hiperactividad de los linfocitos B, y como consecuencia uno esperaría encontrar un aumento de las inmunoglobulinas o de su valor medio. Sin embargo, los pocos estudios que han analizado los valores medios de las inmunoglobulinas durante la evolución del SSp (126,240,244), han encontrado unos valores muy similares. Respecto a la IgG, parece que hay una tendencia a una disminución durante la enfermedad. Pertovaara et al (244), encontraron un valor medio de la IgG significativamente inferior durante el seguimiento respecto al diagnóstico del SSp (18.8 vs 22.5, $p < 0.0001$). Kruize et al (240), también encontró un valor de la IgG significativamente inferior durante el seguimiento (16.9 vs 19.9, $p < 0.05$). En cuanto a la IgM, Pertovaara et al (244), encontraron un valor medio significativamente inferior de la IgM durante el seguimiento (1.6 vs 2.0, $p < 0.0001$). Otros estudios (240,243) no encontraron diferencias significativas para los valores de IgM o IgA. En el estudio de Davidson et al (126), la concentración media de IgG fue más elevada en los pacientes Ro/La (+), comparado con los pacientes seronegativos o ANA/FR (+). Aunque la concentración media de IgG disminuyó durante el seguimiento en los 3 grupos,

se mantuvo significativamente más elevada en los pacientes Ro/La (+) respecto a los ANA/FR (+) y a los seronegativos (18.4 vs 12.2 vs 11.4, $p < 0.001$).

En el SSp, Pertovaara et al (244), encontró una mayor prevalencia de FR (+) (74% vs 46%, $p = 0.001$) y ANA (+) (83% vs 67%, $p = 0.008$) durante el seguimiento de la enfermedad respecto al inicio. Kruize et al (240), también encontró una prevalencia más elevada de ANA, aunque no significativa, durante el seguimiento de la enfermedad. Davidson et al (126), describió un patrón serológico estable en la mayoría de los pacientes tras 10 años de seguimiento, a excepción de 2 pacientes que expresaron nuevos autoanticuerpos. Uno de los pacientes desarrolló subsecuentemente anti-Ro/SSA (+) y anti-RNP (+) y otro paciente desarrolló anti-dsDNA. Sin embargo, en ninguno de estos estudios no se analiza la prevalencia de otros autoanticuerpos atípicos del SSp. Nosotros recientemente encontramos que hasta el 20% (82 pacientes de 402) de pacientes con SSp presentan autoanticuerpos atípicos al momento del diagnóstico (36 tenían AAF, 21 anti-DNA, 13 ANCA, 10 anti-RNP, 2 anti-Scl70 y 1 anti-Jo-1) y que el significado clínico de estos autoanticuerpos atípicos varía ampliamente dependiendo del autoanticuerpo detectado, cada uno con una prevalencia y patrón clínico distinto y predilección específica para una u otra enfermedad autoinmune (423).

3. EVOLUCIÓN A OTRAS ENFERMEDADES AUTOINMUNES

Durante el seguimiento del SSp, no es excepcional encontrar datos sugestivos de otras enfermedades autoinmunes e incluso el desarrollo completo de otra enfermedad autoinmune sistémica u organoespecífica. En el

estudio de Kruize et al (240), 19% de pacientes (4 de 21 pacientes) desarrollaron manifestaciones de otras enfermedades autoinmunes durante el seguimiento. Uno desarrolló una AR, rediagnosticándolo de un síndrome de overlap de SS y AR, mientras que los otros 3 desarrollaron características de de otra enfermedad autoinmune pero sin cumplir criterios: 1 desarrolló una esclerodactilia sin anticuerpos, otro desarrolló Raynaud y el último una gammapatía monoclonal IgMk con neuropatía periférica. En el estudio de Gannot et al (243), 6% (5 pacientes de 80) inicialmente diagnosticados de SSp, desarrollaron otros datos autoinmunes. Tres desarrollaron una AR, 1 una esclerodermia y otro una miastenia gravis. Davidson et al (126), distinguió 3 grupos de pacientes con SSp, cada uno con una evolución distinta de acuerdo a su perfil inmunológico. Los seronegativos a pesar de mantenerse sintomáticos de su sequedad, no desarrollaban complicaciones sistémicas o datos de otra enfermedad autoinmune. Lo mismo sucedía con los pacientes anti-Ro/La (+) que se mantenían fieles a su enfermedad, desarrollaban más manifestaciones extraglandulares y tenían mayor riesgo de desarrollar procesos linfoproliferativos. Sólo 2 pacientes desarrollaron características clínicas de LES (1 incluso con subsecuente negativización del anti-Ro/La y positivización del anti-dsDNA). Mientras que el 39% (9 de 23 pacientes) ANA/FR (+) desarrollaban con más frecuencia un overlap con otras enfermedades autoinmunes, principalmente AR.

Recientemente, nuestro grupo (423) encontró que de los pacientes que presentan autoanticuerpos atípicos al diagnóstico del SSp (hasta un 20%), después de un seguimiento de 534 pacientes-año (media de 6.7 años), el 16% (13 de 82 pacientes) desarrollaron otra enfermedad autoinmune sistémica (LES

en 5 casos, SAF en 4, ES limitada en 3 y PAM en 1), mientras que ningún paciente con SSp sin autoanticuerpos atípicos desarrolló una enfermedad autoinmune adicional ($p < 0.001$). En la presente Tesis Doctoral hemos detectado que un total de 12(4%) pacientes incluidos en la cohorte han cumplido los criterios clasificatorios de otra enfermedad autoinmune sistémica tras un periodo de seguimiento de 65 meses, un porcentaje muy similar al obtenido en estudios previos y que muestra que tan sólo un pequeño porcentaje de pacientes diagnosticados inicialmente de SSp evolucionan hacia la aparición de enfermedades autoinmunes adicionales.

4. DESARROLLO DE NEOPLASIAS EN EL SSP

4.1. Riesgo de desarrollo de cáncer

En 1963, Bunim y Talal (11) describieron 3 casos de linfoma y un caso de MW en una serie de 58 pacientes con síndrome seco. Posteriormente, la publicación de más casos de linfoma, MW y pseudolinfoma en pacientes con SS sugiriendo la existencia de una estrecha relación entre cáncer (sobretudo hematológico) y SS. No fue hasta 1978 cuando Kassan et al (233) analizaron por primera vez el riesgo de desarrollo de neoplasias (hematológicas y no hematológicas) en una serie de 142 pacientes con SSp, encontrando que los pacientes con SSp presentaban un riesgo 2.2 veces superior de desarrollar cáncer respecto a la población general. A partir de este estudio, empezaron a realizarse estudios de prevalencia de linfoproliferación en el SSp, aunque pocos estudios analizaron el riesgo de neoplasias no hematológicas en el SSp, encontrando resultados discordantes. Lazarus et al (424) encontraron razón estandarizada de incidencia (SIR) muy similar al encontrado por Kassan (SIR

de 2.6) en pacientes diagnosticados de SSp que cumplían los criterios europeos. Sin embargo, Theander et al (425) encontró un menor riesgo de desarrollar cáncer en los pacientes con SSp que cumplían los criterios europeos respecto a la población general (SIR 0.77). En cambio, aquellos pacientes que cumplían los criterios americano-europeos tenían un riesgo de 1.42, similar al de la población general (Tabla 23). Estos estudios sugieren que el exceso de desarrollo de neoplasia en el paciente con SSp es algo superior a la población general, un hecho relacionado con el mayor riesgo de desarrollo de neoplasias hematológicas tal como refleja el estudio de Theander (425).

TABLA 23. Riesgo de desarrollo de neoplasias hematológicas y no hematológicas en pacientes con SSp respecto a la población general

Autor (referencia)	Año	País	Todas las neoplasias (SIR)	Neoplasias no hematológicas (SIR)	Linfoma (SIR)
Kassan et al (233)	1978	EUA	2.2	1.2	44.4
Valesini et al (242)	1997	Italia	NE	NE	33.3
Kauppi et al (246)	1997	Finlandia	NE	1.1	8.7
Davidson et al (126)	1999	Inglaterra	NE	NE	14.4
Pertovaara et al (244)	2001	Finlandia	NE	1.1	13
Theander et al (425)	2006	Suecia	0.80	0.8	0
Theander et al (425)	2006	Suecia	1.4*	0.9*	15.6*
Lazarus et al (424)	2006	Inglaterra	2.6	1.5	37.5

SIR, razón estandarizada de incidencia; **NE**, no especificado; *Criterios A-E, 2002.

4.2. Desarrollo de neoplasias no hematológicas

Como se comentó anteriormente, Kassan et al (233) fueron los primeros en analizar el riesgo de desarrollo de cáncer no hematológico en una larga serie de pacientes (133 pacientes) con SSp. La prevalencia observada de

cáncer no hematológico en este estudio fue del 6% (excluyendo el cáncer de piel). Estudios posteriores encontraron prevalencias muy similares. Kauppi et al (246) en población finlandesa encontró una prevalencia del 6%. Otros estudio finlandés también encontró una prevalencia del 7% (244). Theander et al (425) no encontraron diferencias en la prevalencia de neoplasias no hematológicas en pacientes con SSp que cumplieran los criterios A-E o los europeos (7% vs 6%). Lazarus et al (424), encontraron una prevalencia ligeramente elevada de neoplasias no hematológicas respecto a los estudios mencionados anteriormente (10%). Finalmente, nuestros resultados muestran un ap prevalencia del 5%. Los estudios de la literatira encontraron que el riesgo de desarrollar una neoplasia no hematológica es muy similar al descrito en el estudio de Kassan. De acuerdo a este autor (233), el riesgo relativo de desarrollar una neoplasia no hematológica es de 1.2. Los estudios posteriores han encontrado un SIR que varía de 1.1 a 1.5 (244,246,424), aunque sólo un estudio (425) encontró un SIR de 0.8 para los pacientes con SSp que cumplieran los criterios europeos y un SIR de 0.9 para los que cumplieran los criterios A-E. Así, de acuerdo a este estudio, los pacientes con SSp desarrollan menos neoplasias no hematológicas que la población general (Tabla 23).

A pesar de que en 5 estudios se ha analizado la prevalencia de neoplasias no hematológicas en el SSp, sólo dos estudios publicados este año han descrito los tipos de neoplasias no hematológicas (424,425). En el estudio de Theander et al (425), de los 34 pacientes que desarrollaron neoplasias no hematológicas, el cáncer más frecuente fue el de tubo digestivo (8 casos), seguido del cáncer de pulmón (4 casos), el cáncer de mama (3 casos) y el cáncer de piel (2 casos), mientras que el cáncer de garganta, riñón, tiroides y

tejido conectivo se observó en 1 caso, respectivamente. En 19 pacientes no se especificó la neoplasia desarrollada. Por otro lado, en el estudio de Lazarus et al (424), de los 13 pacientes que desarrollaron una neoplasia no hematológica, el cáncer más frecuente fue el de mama (3 casos) junto con el cáncer de piel (3 casos, 1 caso prevalente), seguido por el cáncer del aparato reproductor femenino (2 casos), cáncer de riñón, glándula salival, páncreas y pulmón en 1 caso, respectivamente. En nuestra cohorte de pacientes, las neoplasias no hematológicas fueron el cáncer de mama (5 casos), pulmón (3 casos), próstata (2 casos), piel (2 casos), cerebro, tiroides, cérvix y carcinoide intestinal en 1 caso, respectivamente.

4.3. Desarrollo de neoplasias hematológicas

La mayoría de los estudios han analizado fundamentalmente la prevalencia y características clínicas del linfoma de células B en el SSp, sin incluir otro tipo de neoplasias hematológicas. Dos estudios escandinavos, uno sueco (425) y otro finlandés (246), han sido los únicos en analizar la prevalencia de todos los tipos de neoplasias hematológicas en el SSp, encontrando prevalencias muy similares, 3% y 4%, respectivamente. En ambos estudios, el linfoma fue la neoplasia hematológica más prevalente. Esta prevalencia parece no modificarse según el área geográfica. En población estadounidense, Kassan et al (233), encontró una prevalencia de linfoma en el SSp es del 5%. Otros estudios a nivel internacional han mostrado prevalencias muy similares, variando del 1% al 10% (Tabla 14). Así, desde los estudios clásicos del SSp, el linfoma ha destacado como el tipo más frecuente de linfoproliferación y como principal complicación en la historia natural del SSp.

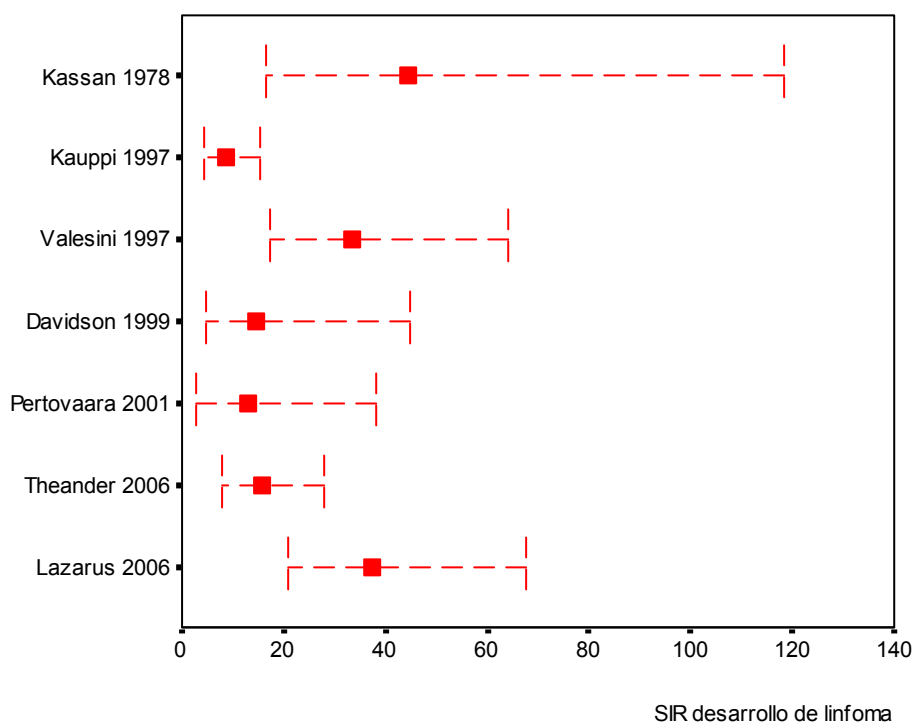
La prevalencia del resto de neoplasias hematológicas en el SSp es prácticamente del 1% para el MM (244,246,425) y menor del 1% para el LH y las leucemias. En nuestra cohorte hemos hallado un total de 14 (5%) neoplasias hematológicas:

4.3.1. Riesgo de desarrollo de linfoma

Sin duda, el estudio de Kassan et al (233) en 1978 fue el que destacó el linfoma como la complicación más importante en la evolución del SSp. De acuerdo a este estudio, los pacientes con SSp tenían 44.4 veces mayor riesgo de desarrollar linfoma respecto a la población general. En estudios posteriores describen cifras inferiores independientemente de los criterios del SSp aplicados, la región geográfica estudiada o el transcurso de los años. Así, aplicando los criterios europeos de 1993, Valesini et al (242), encontró un riesgo de desarrollar linfoma de 33.3 en población italiana. Theander et al (425), en población sueca, no encontraron ningún caso de linfoma en los pacientes con SSp diagnosticados de acuerdo a los criterios europeos de 1993, pero al aplicar los criterios americano-europeos de 2002, el SIR fue de 15.57, respecto a la población general. Davidson et al (126) (en población inglesa) y Pertovaara et al (244) (en población finlandesa), aplicando los criterios europeos, encontraron cifras similares (14.4 y 13, respectivamente), mientras que Kauppi et al (246), en población finlandesa encontró un SIR de 8.7, aunque no especifica los criterios utilizados. Recientemente, Lazarus et al (424), aplicando los criterios europeos de 1993, describe un SIR de 37.5 en población inglesa, es decir, un riesgo muy similar al que encontró Kassan et al (233) en 1978 en población estadounidense. A pesar de estas diferencias, lo cierto es

que todos los estudios coinciden en que los pacientes con SSp tienen mayor riesgo de desarrollar linfoma respecto a la población general (Tabla 23) (Figura 15).

FIGURA 15. Razón estandarizada de incidencia (SIR) para el desarrollo de linfoma en distintas series de pacientes con SSp



El riesgo de desarrollar otras neoplasias hematológicas sólo ha sido analizado solamente por estudios escandinavos, en donde han encontrado un SIR menor al de LNH, aunque con un SIR más elevado respecto a la población general. El SIR para desarrollar LH de acuerdo a un estudio finlandés es de 13.1 respecto a la población general (246), mientras que para el MM varía entre 3.27 y 8.3 (244,246,425) y de 3.6 para la leucemia (246) (Tabla 24).

TABLA 24. Riesgo de desarrollar otras neoplasias hematológicas en pacientes con SSP

Autor (referencia)	Linfoma de Hodgkin (SIR)	Mieloma múltiple (SIR)	Leucemia (SIR)
Kauppi et al (246)	13.1	3.4	3.6
Pertovaara et al (244)	-	8.3	-
Theander et al (425)	-	3.3	-

SIR, razón estandarizada de incidencia

Por el contrario, el riesgo de desarrollar neoplasias no hematológicas no varía respecto a la población general (0.80-1.5) (233,244,246,424,425) (Tabla 23).

4.4. Factores predictores de linfoproliferación

La importancia de identificar factores predictores de linfoproliferación permite clasificar grupos de pacientes con mayor reactividad linfoidea que presentarían un riesgo elevado de desarrollar un proceso linfoproliferativo. Los factores que deben considerarse como posibles causas de la elevada incidencia de linfoma son aquellos elementos intrínsecos de la enfermedad y extrínsecos a los cuales los pacientes están expuestos, como son las radiaciones o los fármacos citotóxicos. Kassan et al (233) fueron los primeros en identificar los factores que hacían sospechar malignidad, aunque tan sólo estudios recientes han analizado el papel de los factores epidemiológicos, clínicos, histológicos e inmunológicos.

4.4.1. Epidemiológicos

Son pocos los estudios que hayan analizado las características epidemiológicas como posibles factores predictores de linfoproliferación en el

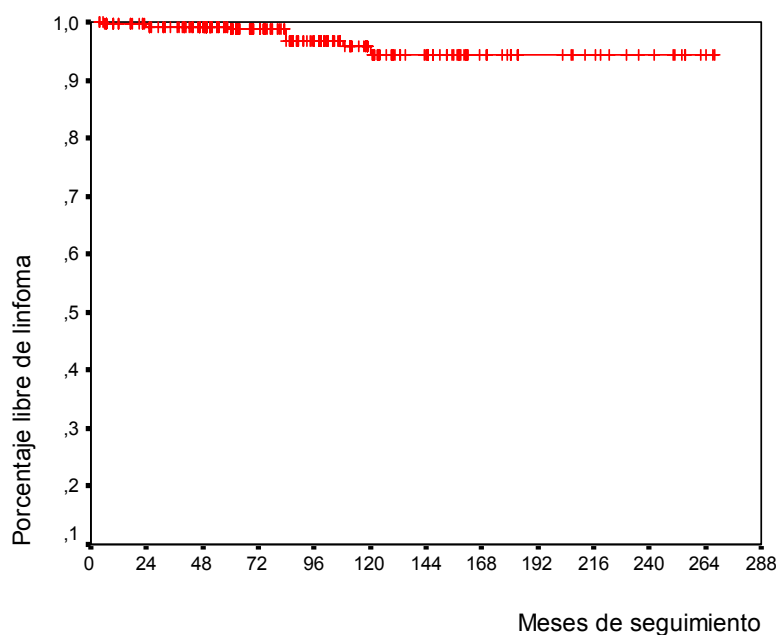
SSp (Tabla 25). Nuestro grupo (247) encontró que los pacientes diagnosticados con SSp antes de los 35 años de edad tenían mayor prevalencia de linfoproliferación respecto a los diagnosticados de SSp después de los 35 años de edad (23% vs 1%, $p=0.002$). Ioannidis et al (426) encontró una razón de riesgo de linfoproliferación de 2.52 en los casos prevalentes o con mayor duración de la enfermedad. Es decir, el riesgo de linfoma aumenta con el tiempo y de acuerdo al estudio de Sutcliffe et al (131), el riesgo alcanza el 18% tras 20 años de duración de la enfermedad. Sin embargo, Hernandez et al (241) encontraron que la probabilidad de desarrollar un linfoma a los 12 años de duración de la enfermedad era del 12% y que el intervalo entre el diagnóstico de SSp y linfoma fue de 1.8 años (0.7-2.7 años). Nuestros resultados también muestran que el riesgo de desarrollo de linfoma aumenta con el seguimiento, aunque a partir de los 10 años de seguimiento parece estabilizarse (Figura 16).

TABLA 25. Predictores epidemiológicos de linfoproliferación en pacientes con SSp

Factores	Ramos-Casals et al (247) (1998)	Ioannidis et al (426) (2002)	Theander et al (425) (2006)	Brito-Zerón et al (2006)
Epidemiológicos	HR (valor p)	HR (valor p)	HR (valor p)	HR (valor p)
Casos prevalentes	-	2.52 (0.042)	-	
Edad al diagnóstico	-	-	1.02 (0.516)	
Dx SS <35 años	NE (0.002)	-	-	-
Edad	-	-	-	1.01 (0.590)
Género varón	-	1.58 (0.54)	-	4.06 (0.086)

Hazard ratio (95% CI), con un valor $p < 0.05$.

FIGURA 16. Desarrollo de linfoma en la cohorte de pacintes con SSp



4.4.2. Clínicos

Las manifestaciones extraglandulares en el SSp han demostrado ser un factor clave para el desarrollo de linfoproliferación. Hernandez et al (241), encontraron que los 4 pacientes que desarrollaron linfoma en una serie de 39 pacientes, todos presentaban manifestaciones extraglandulares. En el estudio clásico de Kassan et al (233), además de la parotidomegalia, la presencia de otras manifestaciones como la esplenomegalia y las adenopatías mostraron ser un factor de riesgo para desarrollar linfoma. Otros estudios han validado estos hallazgos (Tabla 26). Sutcliffe et al (131) encontró mayor riesgo de linfoproliferación en pacientes con parotidomegalia y adenopatías y Valesini et al (242), encontró mayor riesgo en los que presentaban esplenomegalia y adenopatías. De todas formas, la asociación entre estas manifestaciones (parotidomegalia, adenopatías y esplenomegalia) y el desarrollo de linfoma debe considerarse independiente de la expresión clínica del SSp, ya que son

datos que se asocian estrechamente a linfoma en pacientes sin enfermedades autoinmunes. Mucho más significativa es la asociación de las manifestaciones extraglandulares más típicas del SSp (la vasculitis cutánea) y el desarrollo de linfoma. Zufferey et al (239), fue el primero en describir los hallazgos clínicos de 5 pacientes con SSp y linfoma, destacando que 3 de los 5 pacientes presentaban púrpura cutánea. Skopouli et al (132), además de encontrar los mismos hallazgos encontrados por Kassan (233), es decir, parotidomegalia, esplenomegalia y adenopatías en los pacientes con SSp y linfoma, fueron los primeros en describir la púrpura palpable como factor predictivo de linfoproliferación, hallazgos que corroboraron en un estudio posterior (426). Recientemente, Theander et al (425), ha identificado la púrpura cutánea como la única manifestación extraglandular estadísticamente significativa de linfoproliferación. Se han descrito otros factores clínicos que aún no han sido validados de forma prospectiva como son las úlceras cutáneas (131), menor prevalencia de sequedad de ojos y de artralgias (242).

En nuestros resultados destaca la asociación de la presencia de parotidomegalia (log rank=0.023) y la existencia de una gammagrafía parotídea grado III/IV (log rank= 0.043) con una mayor proporción de desarrollo de linfoma en las curvas de Kaplan-Meier.

TABLA 26. Predictores clínicos de linfoproliferación en pacientes con SSp

Factores	Kassan et al (233) (1978)	Valesini et al (246) (1997)	Sutcliffe et al (131) (1998)	Skopouli et al (132) (2000)	Ioannidis et al (426) (2002)	Theander et al (425) (2006)	Bríto Zerón et al (2006)
Clínicos	HR (valor p)	HR (valor p)	HR (valor p)	HR (valor p)	HR (valor p)	HR (valor p)	HR (valor p)
Xeroftalmía	-	NE (0.005)	-	-	0.91 (0.93)	-	-
Xerostomía	-	-	-	-	1.23 (0.84)	-	-
Artralgias	-	NE (0.000)	-	-	-	-	-
Parotidomegalia	9.2 (0.01)	-	15.1 (0.01)	-	5.56 (0.002)	2.02 (0.247)	4.38 (0.038)
Esplenomegalia	6.7 (0.06)	NE (0.000)	-	-	4.09 (0.057)	-	-
Adenopatías	3.7 (0.04)	NE (0.006)	9.7 (0.03)	-	2.62 (0.023)	-	-
Úlceras	-	-	21.7 (0.02)	-	-	-	-
Púrpura	-	-	-	16.3 (0.002)	5.05 (<0.001)	4.64 (0.017)	-
Púrpura palpable	-	-	-	5.0 (0.015)	-	-	-
Afect. extraglandular	-	-	-	-	-	-	2.48 (0.200)

HR (95% CI), con un valor $p < 0.05$.

4.4.3. Histopatológicos

Se ha postulado que la presencia al diagnóstico de sialoadenitis es un factor predictivo para el desarrollo de linfoma (357,381,425). En 1993, Bodeutsch et al (381), encontraron un alto porcentaje de linfocitos B monoclonales en las glándulas salivales de pacientes con SSp respecto a los controles sanos y los pacientes con AR. Además, observaron que el desarrollo de las GMSI o el linfoma ocurrían exclusivamente en los pacientes con SSp que presentaban la característica infiltración de linfocitos B monoclonales definida como una razón de cadenas $\kappa : \lambda \geq 3$. Recientemente Theander et al (425), encontraron que el riesgo de desarrollar un linfoma en aquellos pacientes que presentaban sialoadenitis era de 2.14 ($p=0.031$) respecto a los

pacientes con biopsia salival negativa. En cambio, en nuestro estudio no hemos podido encontrar una asociación estadísticamente significativa con el desarrollo de linfoma.

4.5. Inmunológicos (Tabla 27)

a) ANA/FR

En 1972, Anderson y Talal (228) encontraron que la desaparición del FR ocurría al momento de transición de un pseudolinfoma a linfoma en pacientes previamente positivos al FR. Sin embargo, estudios actuales no han confirmado estos hallazgos e incluso no se ha demostrado que la presencia o ausencia de los ANA o FR sean factores que predispongan al desarrollo de linfoproliferación en los pacientes con SSp (425,426), un dato que en esta Tesis Doctoral hemos podido corroborar de forma prospectiva.

b) Anti-Ro/La

El papel de los anticuerpos anti-Ro/La como factores predictores de linfoproliferación en el SSp, es poco claro, ya que sólo 2 estudios han analizado estos autoanticuerpos. Ioannidis et al (426), encontró una mayor razón de riesgo (HR) de linfoproliferación en los pacientes con anti-Ro/SSA (HR, 3.17; $p=0.015$) y anti-La/SSB (HR, 2.47; $p=0.030$), pero en el análisis multivariado, estos anticuerpos no resultaron ser factores independientes para el desarrollo de linfoma. Por otra parte, Theander et al (425), no encontró una asociación estadísticamente significativa entre estos autoanticuerpos y el desarrollo de linfoma, al igual que se ha demostrado en nuestros resultados.

c) Inmunoglobulinas

Anderson y Talal (228) encontraron que una disminución en los niveles de IgM y la desaparición del FR ocurrían en el momento de transición de un pseudolinfoma a linfoma. Sin embargo, estudios recientes, no han validado estos hallazgos y por el contrario se ha descrito elevación de las inmunoglobulinas en pacientes con linfoma y SSp. Pertovaara et al (244), encontró valores medios más elevados de IgA (4.3 vs. 3.2; $p=0.072$) e IgM (3.2 vs. 2.0; $p=0.042$) en los pacientes que desarrollaron NHL respecto a los que no desarrollaron NHL. Este mismo autor encontró que en el análisis de regresión logística, la $\beta 2$ microglobulina (OR 1.9; 95% CI 1.1-3.4; $p=0.031$) demostró ser el único predictor significativo de linfoma y no el aumento o disminución de las inmunoglobulinas. La relación entre $\beta 2$ microglobulina y el desarrollo de linfoma en el SSp, se describió en 1975 (147), aunque estudios recientes no han confirmado su papel como factor de riesgo de linfoproliferación en el SSp.

d) Inmunoglobulinas monoclonales circulantes

En nuestro estudio que analizó la prevalencia y el significado clínico de las inmunoglobulinas monoclonales circulantes, observamos por un lado que su presencia se asociaba con la existencia de un proceso neoplásico hematológico, mientras que por otro lado describimos que el cambio en el tipo de cadena monoclonal a lo largo de la evolución podría estar en relación con el desarrollo de linfoma. Uno de los resultados más destacados de la presente Tesis Doctoral se ha obtenido en el estudio prospectivo de nuestra cohorte, al encontrar que los pacientes con inmunolectroforesis positiva (IEF) en el momento del diagnóstico presentaban una mayor incidencia de linfoma

respecto a aquellos con IEF (-) (log rank= 0.036). Todos estos resultados apoyan la inclusión de la IEF sérica como uno de los marcadores inmunológicos a solicitar durante el seguimiento del paciente con SSp.

e) Hipocomplementemia

De los parámetros inmunológicos analizados en el SSp, la hipocomplementemia ha mostrado ser el factor inmunológico asociado a un mayor riesgo de desarrollo de linfoproliferación junto con las crioglobulinas. Skopouli et al (132) encontró mayor riesgo de linfoproliferación en aquellos pacientes con hipocomplementemia, a expensas del factor C4, en un estudio longitudinal con 261 pacientes con SSp (HR, 7.5; p=0.001). Posteriormente, este mismo grupo validó estos resultados (426) en una serie más amplia de pacientes, (723 pacientes) (HR, 3.11; p=0.009). Igualmente, los resultados presentados en la presente Tesis Doctoral también demuestran una mayor prevalencia de linfoproliferación en nuestros pacientes con hipocomplementemia. En el estudio prospectivo, hemos demostrado la asociación de los niveles bajos de complemento en el momento del diagnóstico (especialmente a expensas de C3 y CH50) con el desarrollo de linfoma. Sin embargo, en el análisis multivariado, sólo la disminución de C4 resultó ser factor independiente de linfoproliferación. Recientemente, Theander et al (425) también demostró que el descenso del factor C4 (HR, 9.49; p=0.006) y la disminución del factor C3 (HR, 6.18, p=0.009) eran factores de riesgo para desarrollar linfoma. La estrecha relación entre hipocomplementemia y linfoma podría estar directamente relacionada con la presencia concomitante de crioglobulinemia, aunque ningún estudio ha analizado esta posible asociación.

f) Crioglobulinas

Tzioufas et al (193) fueron los primeros en demostrar que la CM era un factor predictivo inmunológico de linfoproliferación en los pacientes con SSp. Posteriormente, este grupo (132) en una serie más grande de pacientes (261 pacientes) nuevamente encontró a las crioglobulinas como factor predictivo para el desarrollo de linfoma (HR, 7.9, $p=0.001$). En nuestro estudio encontramos que la presencia de crioglobulinemia se asociaba con el desarrollo de linfoma en los pacientes con hipocomplementemia, en particular con el descenso del factor C4 del complemento, respecto a los que no tenían descenso del C4 (35% vs 4%, $p<0.001$), en el análisis multivariado. En el análisis prospectivo mediante curvas de Kaplan-Meier, la presencia de crioglobulinas en el momento del diagnóstico se asoció a un mayor riesgo de desarrollar linfoma durante el seguimiento, aunque la diferencia no fue estadísticamente significativa (log rank= 0.073). Nuestros resultados muestran que la hipocomplementemia y la crioglobulinemia son dos factores estrechamente relacionados entre sí y que ya sea asociados o de forma aislada, suponen un factor de riesgo para el desarrollo de linfoproliferación.

g) Disminución de linfocitos CD4+

Recientemente se ha propuesto otro factor que, junto con la hipocomplementemia y las crioglobulinas, podría estar relacionado con el desarrollo de linfoproliferación. De acuerdo a Theander et al (425), la disminución de los linfocitos T CD4 (+) resultó ser el factor predictivo inmunológico más importante de desarrollo de linfoproliferación (HR, 8.14; $p=0.002$). La linfopenia CD4+ ha sido descrita en asociación con LNH o bien

como un dato que aparece previo al desarrollo del LNH (427,428). Las causas de la depleción de los linfocitos T CD4+ se desconocen, aunque es bien conocido el papel etiológico de las infecciones víricas en la linfopenia, siendo la infección por el VIH el prototipo de linfopenia CD4+ inducido por virus. Recientemente se ha propuesto el Coxsackie virus como un factor etiológico en el SSp (429), pero su potencial para inducir citopenias no ha sido estudiado. Por otra parte, los anticuerpos anti-CD4+ se han descrito en pacientes con SSp sin correlación con los niveles de linfocitos T CD4+ (430).

TABLA 27. Predictores inmunológicos de linfoproliferación en pacientes con SSp

Factores	Skopouli et al (132) (2000)	Pertovaara et al (244) (2001)	Ioannidis et al (426) (2002)	Ramos et al (2005)	Theander et al (425) (2006)	Brito- Zerón et al (2006)
Inmunológicos	HR (valor p)	HR (valor p)	HR (valor p)	HR (valor p)	HR (valor p)	HR (valor p)
↑IgM	-	NE (0.042)	-		-	
↓IgG	-	-	-		1.41 (0.65)	
↑IgG	-	-	-		2.54 (0.17)	
ANA	-	-	2.56 (0.20)		-	2.77 (0.341)
FR	-	-	1.67 (0.24)		3.03 (0.102)	2.55 (0.201)
Anti-Ro y/o anti La	-	-	-		2.58 (0.159)	
Anti-Ro/SSA	-	-	3.17 (0.015)		-	2.02 (0.318)
Anti-La/SSB	-	-	2.47 (0.030)		-	1.25 (0.782)
↓C3	-	-	3.90 (0.068)		6.18 (0.009)	9.23 (0.010)
↓C4	7.5 (0.001)	-	3.11 (0.009)		9.49 (0.006)	4.55 (0.081)
↓CH50						7.07 (0.017)
↓CD4	-	-	-		8.14 (0.002)	
Crioglobulinas	7.9 (0.001)	-	-	-	-	6.66 (0.122)
Inmunoglobulinas monoclonales						NE (0.036)
CD4/CD8 ≤0.8	-	-	-		10.92 (0.000)	
B2-microglobulina	-	1.9 (0.031)	-		-	

HR (95% CI), con un valor p<0.05.

5. MORTALIDAD EN EL SSP

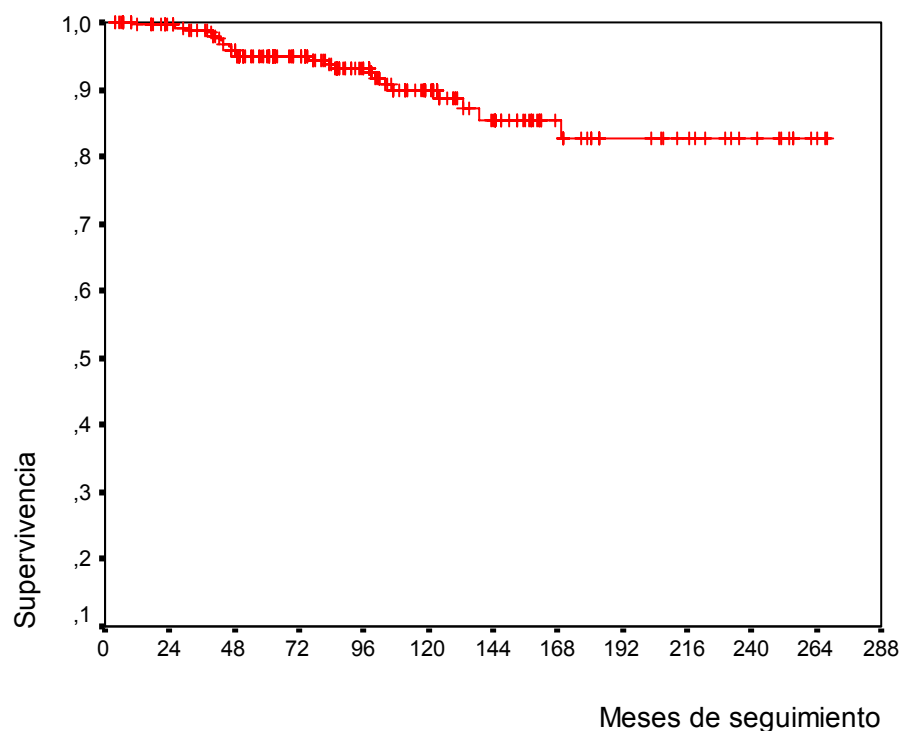
5.1. Prevalencia

De acuerdo al metanálisis de los estudios transversales publicados hasta ahora, la prevalencia de mortalidad en el SSP es alrededor del 13% (Tabla 28). Dos estudios (233,424) encontraron una prevalencia más elevada. Kassan et al (233) encontró una prevalencia de mortalidad del 40% en 136 pacientes con SSP mientras que Lazarus et al (424), encontró una prevalencia de mortalidad del 40% en 112 pacientes con SSP. Las causas de estas diferencias parecen no tener relación con los criterios del SSP aplicados o el número de pacientes estudiados. Un dato que nos podría aportar información sobre estas diferencias sería la edad media de estos pacientes, sin embargo, este dato no ha sido especificado en la mayoría de los estudios. La curva de supervivencia de nuestra cohorte se muestra en la Figura 17.

TABLA 28. Prevalencia de mortalidad en pacientes con SSP

Autor (referencia)	Año	Pacientes (n)	Criterios	Seguimiento (años)	Mortalidad n (%)
Kassan et al (233)	1978	136	NE	NE	55 (40)
Zufferey et al (239)	1995	55*	EU, 1993	12	6 (11)
Kruize et al (240)	1996	31	Daniels	5.4	8 (26)
Davidson et al (126)	1999	100	Europeos	10	20 (20)
Martens et al (432)	1999	50	NE	7.2	11 (22)
Pertovaara et al (244)	2001	110	EU, 1993	9	17 (15)
Ioannidis et al (426)	2002	723	EU, 1993	6.06	39 (5)
Theander et al (431)	2004	484	Europeos, AE	7	48 (10)
Alamanos et al (35)	2006	422	AE, 2002	11	47 (11)
Lazarus et al (424)	2006	112	EU, 1993	10.8	47 (40)
Brito-Zerón et al	2006	275	EU, 1993	8.07	23 (8)
TOTAL	-	2498	-	-	321 (13%)

1Un paciente perdido durante el seguimiento; **EU**, criterios Europeos de 1993; **AE**, criterios Americano-Europeos del 2002; **M**, mujer; **H**, hombre; **SMR**, razón estandarizada de mortalidad; **CI**, índice de confianza; **NE**, no especificado

FIGURA 17. Supervivencia de la cohorte de pacientes con SSp

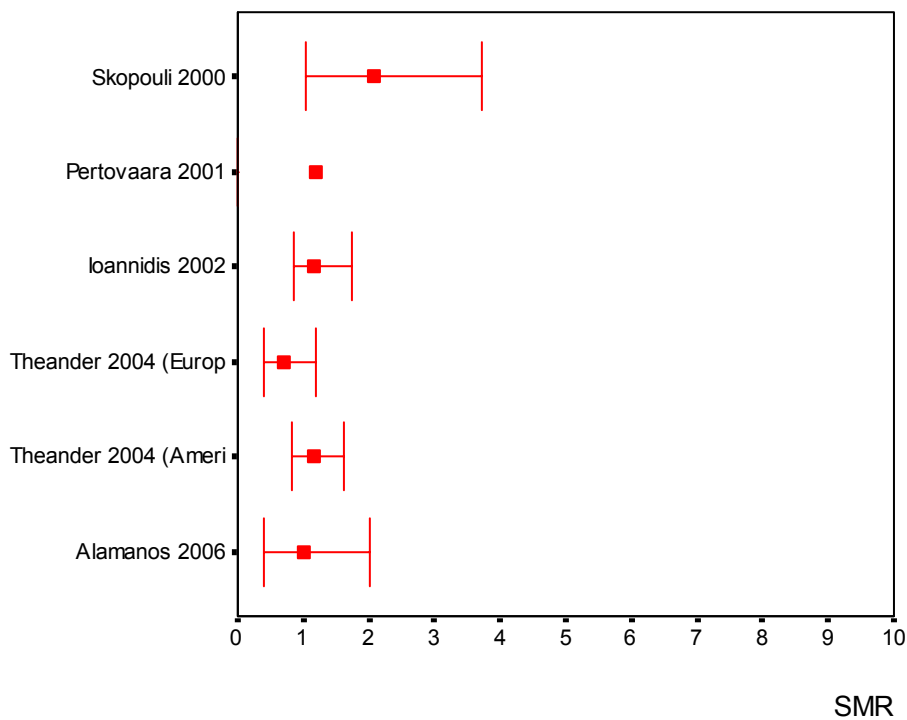
5.2. Razón estandarizada de mortalidad

En general, el pronóstico de vida de los pacientes con SSp no suele diferir mucho de la población general (Tabla 29) (Figura 18). De acuerdo a estudios recientemente publicados, la razón estandarizada de mortalidad en el SSp es similar al de la población general (0.71-2.07), independientemente de los criterios del SSp aplicados y sólo disminuye en aquellos pacientes que presentan factores pronósticos de adversidad (132) o cuando el SS se asocia a otra enfermedad autoinmune (432). Es decir, los procesos asociados (vasculitis, procesos linfoproliferativos, enfermedades autoinmunes asociadas) parecen ser las principales causas del exceso de mortalidad en los pacientes con SSp.

TABLA 29. Razón estandarizada de mortalidad en pacientes con SSp

Autor (referencia)	País	Año	Pacientes (n)	SMR	(95% CI)
Skopouli et al (132)	Grecia	2000	261	2.07	(1.03-3.71)
Pertovaara et al (244)	Finlandia	2001	110	1.2	NE
Ioannidis et al (426)	Grecia	2002	723	1.15	(0.86-1.73)
Theander et al (431)	Suecia	2004	484	E= 0.71 AE=1.17	E= (0.39-1.20) AE=(0.81-1.63)
Alamanos et al (35)	Grecia	2006	422	1.02	(0.4-2.0)

EU, criterios Europeos de 1993; **AE**, criterios Americano-Europeos del 2002; **SMR**, razón estandarizada de mortalidad; **CI**, índice de confianza.

Figura 18. Razón estandarizada de mortalidad (SMR y 95% CI) en los diversos trabajos publicados

5.3. Causas de mortalidad

De acuerdo al metanálisis de la Tabla 30 y Figura 19, la causa más frecuente de mortalidad en el SSp es la patología cardiovascular (39%), seguida de las neoplasias no hematológicas (18%), las neoplasias hematológicas (13%), las infecciones (11%) y sólo un 5% se deben al propio SSp. Sin embargo, cuando analizamos cada estudio por separado, encontramos que en 3 estudios, la causa principal de mortalidad fueron las neoplasias. Zufferey et al (239) encontraron como causa principal de mortalidad a las neoplasias hematológicas (50%). Igualmente, Kruize et al (240) encontraron a las neoplasias hematológicas como causa principal de mortalidad (38%). Mientras que en el estudio de Ioannidis et al (426) las neoplasias no hematológicas fueron las principales causas de mortalidad (26%). En la presente Tesis Doctoral encontramos que la principal causa de mortalidad en nuestra cohorte eran las infecciones (35%), seguido del propio SSp (26%), las neoplasias hematológicas y no hematológicas en un 13% respectivamente.

TABLA 30. Causas de mortalidad en los pacientes con SSp

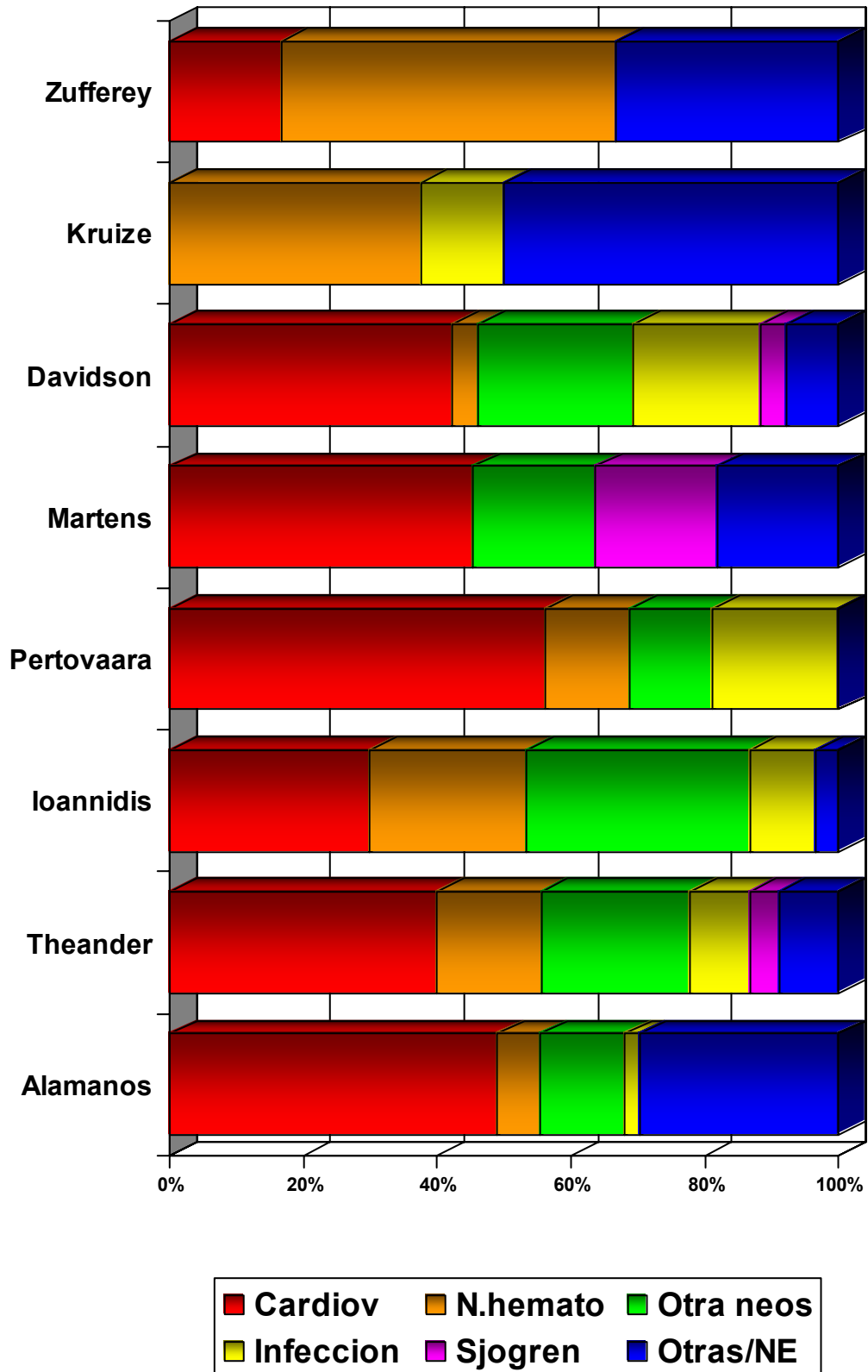
Autor (referencia)	Pacientes (n)	Mortalidad n (%)	Cardiovascular n (%)	Otras neoplasias n (%)	Neoplasia hematológica n (%)
Zufferey et al, (239)	55	6 (11)	1 (17)	-	3 (50)
Kruize et al, (240)	31	8 (26)	-	-	3 (38)
Davidson et al, (126)	100	20 (20)	11 (55)	6 (30)	1 (5)
Martens et al, (432)	50	11 (22)	5 (45)	2 (18)	-
Pertovaara et al, (244)	110	17 (15)	9 (53)	2 (12)	2 (12)
Ioannidis et al, (426)	723	39 (5)	9 (23)	10 (26)	7 (18)
Theander et al,* (431)	484	48 (10)	18 (38)	10 (21)	7 (15)
Alamanos et al, * (35)	422	47 (11)	23 (49)	6 (13)	3 (6)
Brito-Zerón et al	275	23 (8)	-	3 (13)	3 (13)
TOTAL	-	219 (10)	76 (39)	39 (18)	29 (13)

*Datos solicitados personalmente al autor; **SS**, síndrome de Sjögren; **NE**, no especificado

Autor (referencia)	Pacientes (n)	Mortalidad n (%)	Infecciones n (%)	SS n (%)	Otros n (%)	NE n (%)
Zufferey et al (239)	55	6 (11)	-	-	-	2 (33)
Kruize et al (240)	31	8 (26)	1 (13)	-	-	4 (50)
Davidson et al (126)	100	20 (20)	5 (25)	1 (5)	2 (10)	-
Martens et al (432)	50	11 (22)	-	2 (18)	2 (18)	-
Pertovaara et al (244)	110	17 (15)	3 (18)	-	-	-
Ioannidis et al (426)	723	39 (5)	3 (8)	-	1 (3)	-
Theander et al (431)*	484	48 (10)	4 (8)	2 (4)	4 (8)	-
Alamanos et al (35) *	422	47 (11)	1 (2)	-	3 (6)	11 (23)
Brito-Zerón et al	275	23 (8)	8 (35)	6 (26)	3 (13)	-
TOTAL	-	219 (10)	25 (11)	11 (5)	15 (7)	17 (8)

*Datos solicitados personalmente al autor; **SS**, síndrome de Sjögren; **NE**, no especificado

FIGURA 19. Causas de mortalidad en los pacientes con SSp



5.4. Factores predictores de mortalidad

5.4.1. Epidemiológicos

Sólo dos grupos han analizado los factores epidemiológicos en la evolución y pronóstico del SSp (132,431) (Tabla 31). Ambos estudios coinciden en que la edad al diagnóstico del SSp es un factor predictivo estadísticamente significativo de mortalidad, con una razón de riesgo de 1.1. En cambio, el género masculino no ha mostrado ser un factor de mal pronóstico, excepto en nuestro estudio.

TABLA 31. Predictores epidemiológicos de mortalidad en pacientes con SSp

Factores	Skopouli et al (132) (2000)	Ioannidis et al (426) (2002)	Theander et al (431) (2004)	Brito-Zerón et al (2006)
Epidemiológicos	HR (valor p)	HR (valor p)	HR (valor p)	HR (valor p)
<i>Edad</i>				1.07 (<0.001)
<i>Edad al diagnóstico</i>	1.1 (0.005)	-	1.1 (0.000)	-
<i>Casos prevalentes</i>	-	2.11 (0.068)	-	-
<i>Género varón</i>	-	2.02 (0.20)	1.28 (0.61)	3.86 (0.008)

HR (95% CI), con un valor $p < 0.05$.

5.4.2. Clínicos (Tabla 32)

a) Manifestaciones glandulares

El papel de los síntomas subjetivos de sequedad ha sido poco estudiado como factor pronóstico de mortalidad. Ioannidis et al (426) ha sido el único en analizarlos, aunque no encontró una asociación significativa entre estos síntomas y el pronóstico del SSp. Sin embargo, este mismo autor encontró que

los pacientes con parotidomegalia tenían mayor mortalidad (HR, 1.99; p=0.047). Otro estudio (431) analizó el grado de afección glandular o sialoadenitis en el pronóstico del SSp, encontrando mayor riesgo de mortalidad en los pacientes con SSp e infiltración linfocitaria glandular, respecto a los que no presentaban sialoadenitis (HR, 2.14; p=0.031). Sin embargo, Ioannidis et al (426) no encontraron una asociación significativa. En la presente Tesis Doctoral se analiza el papel predictor del resultado de la gammagrafía parotídea en el momento del diagnóstico, encontrando que un grado avanzado de afectación (grado III/IV) se asocia a una menor supervivencia (log rank= 0.023), otorgando a la gammagrafía un importante papel pronóstico a diferencia, por ejemplo, del resultado de la biopsia salivar.

TABLA 32. Predictores clínicos e histopatológicos de mortalidad en pacientes con SSp

Factores	Ioannidis et al (426)	Theander et al (431)	Brito-Zerón et al
	(2002)	(2004)	(2006)
Clínicos	HR (valor p)	HR (valor p)	HR (valor p)
Parotidomegalia	1.99 (0.047)	-	1.56 (0.354)
Extraglandular involvement	-	-	1.24 (0.628)
Esplenomegalia	7.55 (<0.001)	-	-
Adenopatías	2.09 (0.038)	-	-
Púrpura	3.00 (0.019)	-	-
Funcionales	HR (valor p)	HR (valor p)	HR (valor p)
Gammagrafía III/IV	-	-	4.75 (0.040)
Histopatológicos	HR (valor p)	HR (valor p)	HR (valor p)
Sialoadenitis	NE (0.69)	2.14 (0.031)	0.51 (0.349)

HR (95% CI), con un valor p<0.05

b) Manifestaciones extraglandulares

Se ha descrito en general que el pronóstico de vida de los pacientes con SSp no suele diferir mucho de la población general, aunque aquellos pacientes que presentan factores pronósticos de adversidad (132) o una enfermedad autoinmune asociada (432) tienen un peor pronóstico de vida. A pesar de esto, pocos estudios han analizado las manifestaciones extraglandulares del SSp como factores pronósticos de gravedad. Ioannidis et al (426) encontró que los pacientes con esplenomegalia tienen peor pronóstico (HR, 7.55; $p < 0.001$) de supervivencia, lo mismo sucede con los pacientes que presentan adenopatías (HR, 2.09; $p = 0.038$) y/o púrpura (HR, 3.00; $p = 0.019$), durante el inicio o evolución de la enfermedad. Otro de los factores que sin duda disminuyen el pronóstico de vida de los pacientes con SSp es el desarrollo de procesos linfoproliferativos, un hecho estrechamente relacionado con la presencia de adenopatías o esplenomegalia. De acuerdo a Theander et al (431) el riesgo de morir por una neoplasia hematológica en el SSp es casi 8 veces mayor (95% CI 2.89-17.18). Esto significa que el exceso de muerte debido a procesos linfoproliferativos es de 2.53 casos por 1,000 pacientes-año. Igualmente, Ioannidis et al (426) estimó que el 20% de las muertes en el SSp se debían a linfoma (95% CI 11-34%), es decir, 1 de cada 5 muertes son atribuibles a procesos linfoproliferativos. Por primera vez hemos analizado en esta Tesis Doctoral el papel pronóstico de la existencia de manifestaciones extraglandulares en el momento del diagnóstico, aunque no encontramos diferencias significativas respecto a la supervivencia.

5.4.3. Inmunológicos (Tabla 33)

De los estudios de mortalidad del SSp hasta ahora publicados, parece que los autoanticuerpos tienen un papel poco relevante como factores pronósticos de mortalidad. Sólo un estudio (426) encontró al FR (+) como factor de mal pronóstico (HR, 2.53; $p=0.016$). Además del FR, otros anticuerpos propios del SSp como los antinucleares, los anti-Ro/SSA y los anti-La/SSB no han mostrado ser factores de mayor mortalidad (426,431), ni tampoco el aumento o disminución de los niveles de inmunoglobulinas (431). Los resultados de la presente Tesis Doctoral confirman estos resultados de forma prospectiva.

Sin embargo, dentro de los parámetros inmunológicos, el más destacable en el pronóstico del SSp es sin duda la hipocomplementemia. Skopouli et al (132) encontraron la hipocomplementemia, específicamente a expensas de C4, como un dato de mal pronóstico (HR, 4.9; $p=0.014$). Posteriormente, este mismo grupo al estudiar la mortalidad en 723 pacientes con SSp, encontró nuevamente la disminución de C4 como factor adverso en el pronóstico del SSp (HR, 4.39; $p<0.001$). Igualmente, Theander et al (431) encontró peor pronóstico de mortalidad en aquellos pacientes que presentaban hipocomplementemia a expensas del factor C4 (HR, 2.70; $p=0.009$), pero además, la disminución del factor C3 también resultó ser un dato de mal pronóstico (HR, 2.68; $p=0.007$), al igual que la disminución de ambos factores, C3 y C4, al diagnóstico de la enfermedad (HR, 3.00; $p=0.003$). De acuerdo a estos estudios, la hipocomplementemia está estrechamente relacionada con el pronóstico del SSp, por lo que la supervivencia se vería igualmente afectada. Cuando analizamos la supervivencia en 218 pacientes con SSp encontramos que aquellos con hipocomplementemia al inicio del estudio presentaban menor

supervivencia que los pacientes con niveles normales de complemento (73.6% vs 92.1%; log rank=0.0005). La disminución de la supervivencia también se observó en pacientes con valores disminuídos de C3 (75% vs 89.5%; log rank=0.0357), valores disminuídos de C4 (66.7% vs 90.6%; log rank=0.0002) y de CH50 (68.6% vs 91.2%, log rank=0.0004). Un dato poco frecuente descrito en el SSp es la elevación de los factores del complemento. De acuerdo a Theander et al (431) la elevación del factor C3 es otro de los factores de mal pronóstico en el SSp (HR, 2.13; p=0.047).

Los resultados que presentamos en esta Tesis Doctoral confirman en una serie más amplia de pacientes el importante papel pronóstico de los valores de complemento en el momento del diagnóstico, ya que tanto los niveles bajos de C3 (HR, 3.48; p=0.05) como los de C4 (HR, 3.44; p= 0.021) y CH50 (HR, 3.86; p=0.003) se asociaron a una menor supervivencia de nuestros pacientes.

Uno de los datos más significativos de la presente Tesis es que por primera vez se analiza el papel pronóstico de las crioglobulinas de forma prospectiva, detectándose una fuerte asociación con la mortalidad observada en nuestra cohorte (HR, 4.14; p=0.016). Nuestros resultados confirman a la hipocomplementemia y a la crioglobulinemia como los dos principales factores inmunológicos pronósticos en la supervivencia del paciente con SSp.

TABLA 33. Predictores inmunológicos de mortalidad en pacientes con SSp

Factores	Skopouli et al (132) (2000)	Ioannidis et al (426) (2002)	Theander et al (431) (2004)	Ramos-Casals et al (2005)	Brito-Zerón et al (2006)
Inmunológicos	HR (valor p)	HR (valor p)	HR (valor p)	HR (valor p)	HR (valor p)
ANA	-	-	-	-	0.70 (0.416)
FR	-	2.53 (0.016)	-	-	1.16 (0.725)
Anti-Ro/SSA	-	-	-	-	0.88 (0.775)
Anti-La/SSB	-	-	-	-	1.08 (0.885)
↓C3	-	1.69 (0.62)	2.68 (0.007)	NE (0.036)	3.48 (0.050)
↓C4	4.9 (0.014)	4.39 (<0.001)	2.70 (0.009)	NE (0.000)	3.44 (0.021)
↓C3 y ↓C4 al diagnóstico	-	-	3.00 (0.003)	-	-
↑C3	-	-	2.13 (0.047)	-	-
↓CH50	-	-	-	NE (0.0004)	3.86 (0.003)
Crioglobulinas	-	-	-	-	4.14 (0.16)

HR (95% CI), con un valor p<0.05.

6. CLASIFICACIÓN PRONÓSTICA DEL PACIENTE CON SÍNDROME DE SJÖGREN PRIMARIO

Los resultados obtenidos en los trabajos presentados en esta Tesis Doctoral, junto con los obtenidos por otros grupos internacionales revisados en la discusión, permiten realizar una aproximación pronóstica del paciente con SSp en función de las características clínicas e inmunológicas que el paciente

presente en el momento del diagnóstico de la enfermedad autoinmune sistémica (Tabla 34).

Desde un punto de vista clínico, se debe prestar especial atención a la existencia de algunos de las siguientes manifestaciones en el momento del diagnóstico del SSp:

- Afectación grave de las glándulas salivares (parotidomegalia, grados III-IV en la gammagrafía parotídea, sialadenitis demostrada histopatológicamente)
- Manifestaciones extraglandulares previas o activas en el momento del diagnóstico (especialmente púrpura)
- Manifestaciones clínicas sugestivas de linfoproliferación (parotidomegalia recurrente, linfadenopatía, esplenomegalia)

El patrón de expresión inmunológica en el momento del diagnóstico tiene mayor papel pronóstico que las manifestaciones clínicas. De menos a mayor importancia, debemos destacar el papel pronóstico de las siguientes alteraciones inmunológicas:

- Hipergammaglobulinemia (aumento de los niveles de IgM)
- Autoanticuerpos positivos (anti-Ro/SSA, anti-La/SSB, FR)
- Consumo de complemento (descenso de C3, C4 y CH50)
- Crioglobulinemia

En 2004, Ioannidis et al (426) propusieron por primera vez una clasificación pronóstica en el SSp, dividiendo a los pacientes en dos grupos pronósticos respecto a mortalidad. Los autores sugirieron clasificar los pacientes en tipo I (alto riesgo de mortalidad) y tipo II (bajo riesgo) en función de la presencia o ausencia de púrpura y descenso de C4. Los resultados de la presente Tesis

Doctoral permiten ampliar dicha clasificación pronóstica y definir aquellos factores pronóstico que en el momento del diagnóstico se asocian a una peor evolución (desarrollo de afectación extraglandular, linfoproliferación o muerte).

TABLA 34. Factores pronóstico en el SSp obtenidos en los estudios prospectivos.

Factores pronósticos en el SSp obtenidos en los estudios prospectivos
Género varón
Parotidomegalia
Linfadenopatía
Esplenomegalia
Púrpura
Manifestaciones extraglandulares
Gammagrafía parotídea grados III-IV
Biopsia salivar positiva
Anticuerpos anti-Ro/anti-La
FR
Hipocomplementemia
Crioglobulinas
Inmunoglobulinas monoclonales circulantes
Recuento linfocitario CD4/CD8

La presencia de alguno de estos factores pronóstico en el momento del diagnóstico se asociaría a una peor evolución de la enfermedad (SS tipo I) mientras que su ausencia se relacionaría con una mejor evolución (SS tipo II). Esta clasificación plantea para estudios futuros la posibilidad de considerar si se trata de formas diferentes de expresión de una misma enfermedad o si se trata de enfermedades distintas, con el tipo I siendo realmente una enfermedad autoinmune sistémica con una elevada expresión clínica e inmunológica (muy similar a otras enfermedades como el LES o las vasculitis sistémicas, y que podría denominarse como “enfermedad” de Sjögren), mientras que el tipo II lo formarían aquellos pacientes que presentan un patrón de expresión de

predominio “seco” y con una pobre expresión inmunológica (que podría corresponder a lo que actualmente se considera “síndrome” de Sjögren). El SS tipo I produciría esencialmente un gran impacto respecto a la situación vital del paciente con altas probabilidades de reducir la esperanza de vida del paciente, mientras que el SS tipo II comprende pacientes con una evolución benigna y crónica, con un predominio sobre la afectación en la calidad de vida del paciente y la esfera psicosocial. Esta clasificación tiene importantes implicaciones en el seguimiento y manejo terapéutico del paciente con SSp. El SS tipo I precisaría de un seguimiento estrecho por especialistas formados de forma específica para valorar la afectación sistémica de la enfermedad (médicos internistas), con un mayor riesgo de ingreso hospitalario y un mayor requerimiento de tratamiento corticoideo, inmunodepresor o biológico. En cambio, el paciente con SS tipo II precisaría un seguimiento mucho más multidisciplinario, con un papel predominante del especialista en SS como coordinador y una mayor incidencia en la salud psicológica del paciente.

A principios de este nuevo siglo, casi 75 años después de la Tesis Doctoral de Henrik Sjögren (7), los conocimientos aparecidos en estos últimos años han contribuido de forma crucial a conocer la historia natural de una enfermedad habitualmente poco conocida e incluso menospreciada entre los propios médicos. La elevada prevalencia de esta enfermedad en la población general obliga a adquirir los máximos conocimientos de su historia natural, con el fin de ofrecer a los pacientes la información más adecuada respecto a la evolución de su enfermedad. El disponer de esta información nos permitirá realizar un diagnóstico lo más precoz posible de las complicaciones que puedan aparecer en la evolución del paciente, y la instauración, también lo más precozmente

posible, de las estrategias terapéuticas más adecuadas para mejorar la supervivencia y la calidad de vida del paciente con SSp.

CONCLUSIONES

1. Los pacientes con SSp presentan una elevada frecuencia de alteraciones hematológicas, entre las que destacan las inmunoglobulinas monoclonales circulantes y los procesos linfoproliferativos.

2. Los marcadores inmunológicos son un dato clave para la detección de enfermedades autoinmunes sistémicas asociadas al síndrome de Sjögren (como por ejemplo, la Sarcoidosis).

3. El 20% de los pacientes con SSp presentan inmunoglobulinas monoclonales circulantes, cuya presencia se asocia a afección extraglandular y a crioglobulinemia.

4. La hipocomplementemia se observa en el 24% de los pacientes con SSp y se asocia con la presencia de linfoma y con una mayor mortalidad.

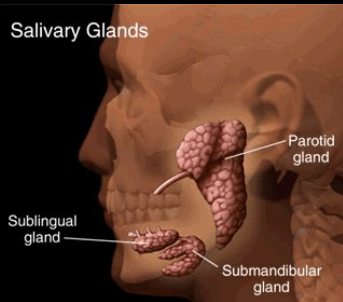
5. Los principales factores predictores de una peor evolución de la enfermedad son: La hipocomplementemia y las crioglobulinas.

Factores pronóstico en el SSp

CLÍNICOS

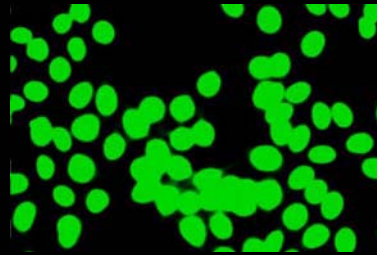
INMUNOLÓGICOS

Afección glandular grave



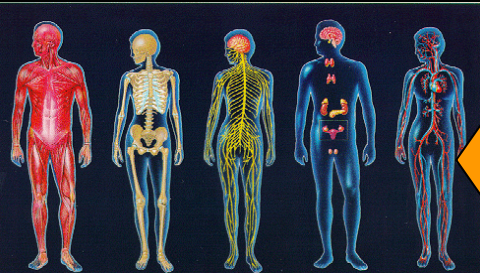
- Parotidomegalia
- Gammagrafía III-IV
- Biopsia salivar +

Hiperactividad linfocitaria B policlonal



- Factor reumatoide
- Anti-Ro/SS-A
- Anti-La/SS-B

Afección extraglandular



- Manifestaciones extragland.
- Púrpura cutánea

Selección monoclonal



- Crioglobulinas
- Factor reumatoide
- Hipocomplementemia
- IEF+

Linfoma de células B



- Parotidomegalia persistente
- Linfadenopatía
- Esplenomegalia

Proliferación maligna linfocitos B



- ↑ β 2-microglobulina
- IEF+

BIBLIOGRAFÍA

-
1. Leber T. Ueber die Entstehung der Netzhautablosung. Ver Versamml Ophthical Ges Stuttg 1882;14:165
 2. Mikulicz J. Brl. Klin. Whonschr 1888; 25:411.
 3. Hadden WB. On dry mouth, or supresión of the salivary and bucal secretions. Trans Clin Soc London 1888;21:176.
 4. Gougerot H. Insuffisance progressive et atrophie des glandes salivaires et muqueuses de la bouche, des conjoncyives (et parfois des muqueuses nasale, laryngee, vulvaire) secheresse de la bouche, des conjunctives, etc. Bull Med (Par) 1926;40:360.
 5. Houwer AWM. Keratitis filamentosa and chronic arthritis. Tr Ophtal UK 1927;47:88.
 6. Albright K. Filiform keratitis due to insufficient secretion of lacrimal grands. 3 cases. Arch Ophthalmol 1928;121:402.
 7. Sjögren H. Zur Kennntnis der Keratoconjunctivitis sicca (Keratitis Filiformis bei Hypofunktion der Tränendrüsen). Acta Ophthalmol (Copen). 1933;11 (suppl 2):1-151.
 8. Morgan AD, Raven RW. Sjogren's syndrome: a general disease. Br J Surg. 1952 Sep;40(160):154-62.
 9. Morgan WS, Castleman B. A clinico-pathologic study of Mikulicz's disease. Am J Pathol 1953;29:471.
 10. Jones BR. Lacrimal and salivary precipitating antibodies in Sjögren's syndrome. Lancet. 1958;2:773-76.
 11. Bunim JJ, Talal NN. The association of malignant lymphoma with Sjögren's syndrome. Trans Assoc Am Physicians 1963;76:45.

-
12. Bloch K.J., Buchanan W.W, Wohl M.J and Bunim J.J. Sjogren's syndrome a clinical, pathological and serological study of 62 cases. *Medicine (Baltimore)* 1965;44:187-231.
 13. Chisholm DM, Waterhouse JP, Mason DK. Lymphocytic sialadenitis in the major and minor glands: a correlation in postmortem subjects. *J Clin Pathol.* 1970;23:690-94.
 14. Moutsopoulos HM, Mann DL, Johnson AH, Chused TM. Genetic differences between primary and secondary sicca syndrome. *N Engl J Med.* 1979;301:761-63.
 15. Moutsopoulos HM. Sjögren's syndrome: autoimmune epithelitis. *Clin Immunol Immunopathol* 1994;72:162-65.
 16. 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.
 17. 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;7:203-05.
 18. Coll J, Rives A, Griño MC, Setoain J, Vivancos J, Balcells A. Prevalence of Sjögren's syndrome in autoimmune diseases. *Ann Rheum Dis* 1987;46:286-89.
 19. 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;60:1103-09.

-
20. 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;29:487-89.
 21. Coll J, Ferrando J, Vivancos J, Balcells A.[Incidence of Sjogren's syndrome in systemic scleroderma] *Rev Clin Esp.* 1985;177:438-42.
 22. 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.
 23. Iltanen S, Collin P, Korpela M, et al. Celiac disease and markers of celiac disease latency in patients with primary Sjogren's syndrome. *Am J Gastroenterol.* 1999;94:1042-46.
 24. Whaley K, Williamson J, Wilson T, McGavin DD, Hughes GR, Hughes H, Schmulian LR, MacSween RN, Buchanan WW. Sjogren's syndrome and autoimmunity in a geriatric population. *Age Ageing.* 1972;1:197-206.
 25. Drosos AA, Andonopoulos AP, Costopoulos JS, Papadimitriou CS, Moutsopoulos HM. Prevalence of primary Sjogren's syndrome in an elderly population. *Br J Rheumatol.* 1988;27:123-27
 26. Jacobsson LT, Axell TE, Hansen BU, Henricsson VJ, Larsson A, Lieberkind K, Lilja B, Manthorpe R. Dry eyes or mouth—an epidemiological study in Swedish adults, with special reference to primary Sjogren's syndrome. *J Autoimmun.* 1989;2:521-27.
 27. Zhang NZ, Shi CS, Yao QP, Pan GX, Wang LL, Wen ZX, Li XC, Dong Y. Prevalence of primary Sjogren's syndrome in China. *J Rheumatol.* 1995;22:659-61.

-
28. Miyasaka N. [Epidemiology and pathogenesis of Sjogren's syndrome] *Nippon Rinsho*. 1995;53:2367-70.
 29. Dafni UG, Tzioufas AG, Staikos P, Skopouli FN, Moutsopoulos HM. Prevalence of Sjogren's syndrome in a closed rural community. *Ann Rheum Dis*. 1997;56:521-25.
 30. Thomas E, Hay EM, Hajeer A, Silman AJ. Sjogren's syndrome: a community-based study of prevalence and impact. *Br J Rheumatol*. 1998;37:1069-76.
 31. Tomsic M, Rozman B. Sjogren's syndrome: a community-based study of prevalence and impact—comment on the article by Thomas et al. *Rheumatology (Oxford)*. 1999 Jul;38(7):685-86.
 32. Pillemer SR, Matteson EL, Jacobsson LT, Martens PB, Melton LJ 3rd, O'Fallon WM, Fox PC. Incidence of physician-diagnosed primary Sjogren syndrome in residents of Olmsted County, Minnesota. *Mayo Clin Proc*. 2001;76:593-99.
 33. Plesivcnik Novljan M, Rozman B, Hocevar A, Grmek M, Kveder T, Tomsic M. Incidence of primary Sjogren's syndrome in Slovenia. *Ann Rheum Dis*. 2004;63:874-76.
 34. Sánchez-Guerrero J, Pérez-Dosal MR, Cárdenas-Velázquez F, Pérez-Reguera A, Celis Aguilar E, Soto-Rojas AE, Avila-Casaso C. Prevalence of Sjögren's síndrome in ambulatory patients according to the American-European Consensus Group criteria. *Rheumatology* 2005 ;44 :235-40.
 35. Alamanos Y, Tsifetaki N, Voulgari PV, Venetsanopoulou AI, Siozos C, Dorsos AA. Epidemiology of primary Sjogren's syndrome in north-west Greece, 1982-2003. *Rheumatology (Oxford)*. 2006;45:187-91.

-
36. Kolkowski EC, Reth P, Pelusa F, Bosch J, Pujol-Borrell R, Coll J, Jaraquemada D. Th1 predominance and perforin expression in minor salivary glands from patients with primary Sjogren's syndrome. *J Autoimmun.* 1999;13:155-62.
 37. Witte T, Matthias T, Arnett FC, et al. IgA and IgG autoantibodies against alpha-fodrin as markers for Sjogren's syndrome. *Systemic lupus erythematosus. J Rheumatol.* 2000;27:2617-20.
 38. Kobayashi I, Kawamura N, Okano M, et al. Anti-alpha-fodrin autoantibody is an early diagnostic marker for childhood primary Sjogren's syndrome. *J Rheumatol.* 2001;28:363-65.
 39. Maeno N, Takei S, Imanaka H, et al. Anti-alpha-fodrin antibodies in Sjogren's syndrome in children. *J Rheumatol.* 2001;28:860-64.
 40. Raina S, Preston G M, Guggino WB, et al. Molecular cloning and characterization of an aquaporin cDNA from salivary, lacrimal, and respiratory tissues. *J Biol Chem* 1995;270:1908-12.
 41. Ma T, Song Y, Gillespie A, et al. Defective secretion of saliva in transgenic mice lacking aquaporin-5 water channels *J Biol Chem* 1999;274:20071-74.
 42. Steinfeld S, Cogan E, King LS, et al. Abnormal distribution of aquaporin-5 water channel protein in salivary glands from Sjogren's syndrome patients. *Lab Invest* 2001;81:143-48.
 43. Tsubota K, Hirai S, King LS, et al. Defective cellular trafficking of lacrimal gland aquaporin-5 in Sjogren's syndrome. *Lancet* 2001;357:688-89.
 44. Azuma T, Takei M, Yoshikawa T, 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;81:171-76.

-
45. Hulkkonen J, Pertovaara M, Antonen J, Lahdenpohja N, Pasternack A, Hurme M. Genetic association between interleukin-10 promoter region polymorphisms and primary Sjogren's syndrome. *Arthritis Rheum.* 2001;44:176-79.
 46. Font J, Garcia-Carrasco M, Ramos-Casals 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.
 47. 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;29:1874-76.
 48. 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.
 49. 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;60:483-86.
 50. Garcia-Carrasco M, Garcia-Carrasco A, Flores V, Ramos-Casals M, Font J. Papel etiopatogénico de las infecciones virales. 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, pp53-72.
 51. Soto-Rojas AE, Villa AR, Sifuentes-Osornio, et al. Oral candidiasis and Sjögren's syndrome. *J Rheumatol* 1998;25:911-15.
 52. Belenguer R, Ramos-Casals M, Brito-Zeron P, del Pino J, Sentis J, Aguilo S, Font J. Influence of clinical and immunological parameters on the

-
- health-related quality of life of patients with primary Sjogren's syndrome. Clin Exp Rheumatol. 2005;23:351-56.
53. Giles I, Isenberg D. Fatigue in primary Sjögren's syndrome: Is there a link with the fibromyalgia syndrome? Ann Rheum Dis 2000. 59:875-78.
54. Antonen JA, Markula KP, Pertovaara MI, Pasternack AI. Adverse drug reactions in Sjogren's syndrome. Frequent allergic reactions and a specific trimethoprim-associated systemic reaction. Scand J Rheumatol. 1999;28:157-59.
55. Tishler M, Paran D, Yaron M. Allergic disorders in primary Sjogren's syndrome. Scand J Rheumatol. 1998;27:166-69.
56. 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.
57. Lindvall B, Bengtsson A, Ernerudh J, Eriksson P. Subclinical myositis is common in primary Sjogren's syndrome and is not related to muscle pain. J Rheumatol. 2002;29:717-25.
58. 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.
59. 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.

-
60. 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.
 61. Salaffi F., Manganelli P, Carotti M 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: 263-69.
 62. Hatron PY, Wallaert B, Gosset D, et al. 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.
 63. Ogihara T, Nakatani A, Ito H, et al. Sjögren's syndrome with pleural effusion. *Intern Med* 1995; 34: 811-14.
 64. Quismorio FP, Jr. Pulmonary involvement in primary Sjögren's syndrome. *Curr Opin Pulm Med* 1996; 2: 424-28.
 65. Lambert M, Hebbar 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.
 66. 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;21:165-67.
 67. 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.

-
68. Gyöngyösi M, Pokorny G, Jambrik Z, et al. Cardiac manifestations in primary Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis* 1996;55:450-54.
 69. Rantapää-Dahlqvist S, Backman C, Sandgren H, Ostberg Y. Echocardiographic findings in patients with primary Sjögren's syndrome. *Clin Rheumatol* 1993;12:214-18.
 70. Levin MD, Zoet-Nugteren SK, Markusse HM. Myocarditis and primary Sjögren's syndrome. *Lancet* 1999;354:128-29.
 71. Garcia-Carrasco M, Siso A, Ramos-Casals M, 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.
 72. Andonopoulos AP, Christodoulou J, Ballas C, Bounas A, Alexopoulos D. Autonomic cardiovascular neuropathy in Sjogren's syndrome. A controlled study. *J Rheumatol.* 1998;25:2385-88.
 73. 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.
 74. 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.
 75. 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.

-
76. Anselmino M, Zaninotto G, Constantini M, et al. Esophageal motor function in primary Sjögren's syndrome:: correlation with dysphagia and xerostomia. *Digest Dis Sci* 1997;42:113-8.
 77. Hradský M, Hybásek I, Cernoch V. Oesophageal abnormalities in Sjögren's syndrome. *Scand J Gastroentero* 1967;2:200-3.
 78. Maury CPJ, Törnroth T, Teppo AM. Atrophic gastritis in Sjögren syndrome. Morphologic, biochemical and immunologic findings. *Arthritis and Rheum* 1985;28:388-94.
 79. 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.
 80. Pal B, Griffiths ID, Junglee D, Dandova P. Salivary amylase and pancreatic enzymes in Sjögren's syndrome. *Clin Chem* 1987;33:305-307.
 81. Coll J, Navarro S, Tomas R, Elena M, Martinez E. Exocrine pancreatic function in Sjogren's syndrome. *Arch Intern Med*. 1989;149:848-52.
 82. Navarro S, Elena M, Coll J. More on enzymes in Sjögren's syndrome. *Clin Chem* 1988;34:2179.
 83. Constantopoulos SH, Tsianos EV, Moutsopoulos HM. Pulmonary and gastrointestinal manifestations of Sjögren's syndrome. *Rheum Dis Clin N Am* 1992;18:617-35.
 84. Tsianos EV, Moutsopoulos HM. Sjögren's syndrome and the gut. *Baillieres Clin Rheumatol* 1989;3:357-70.
 85. Fenster LF, Buchanan WW, Laster L. Studies of pancreatic function in Sjögren's syndrome. *Ann Intern Med* 1964;61:498-508.

-
86. Alarcón-Segovia D, Diaz-Jovanen, Fishbein E. Features of Sjögren's syndrome in primary biliary cirrhosis. *Ann Intern Med* 1973;31:31.
 87. Tsianos EV, Hoofnagle JH, Fox PC. Sjögren's syndrome in patients with primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 1990;11:730.
 88. Coll J, Ramos-Casals. Síndrome de Sjögren. En "Tratado de Medicina Interna Farreras-Rozman", Decimoquinta edición, Editorial Elsevier España, Madrid 2004, páginas 1103-05.
 89. Lindgren S, Manthorpe R, Eriksson S Autoimmune liver disease in patients with primary Sjögren's syndrome. *J Hepatol* 1994;20:354-8.
 90. Skopouli FN, Barbatis C, Moutsopoulos HM. Liver involvement in primary Sjögren's syndrome. *Br J Rheumatol* 1994;33:745-8.
 91. Biasi D, Caramasch P, Carletto A, et al. Sjögren's syndrome associated with autoimmune hepatitis. A case report. *Clin Rheumatol* 1997;16:409-12.
 92. 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.
 93. 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.
 94. 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.
 95. 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.

-
96. 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.
 97. Garcia-Carrasco M, Ramos-Casals M, Rosas J, et al. Primary Sjogren syndrome: clinical and immunologic disease patterns in a cohort of 400 patients. *Medicine (Baltimore)*. 2002;81:270-80.
 98. 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.
 99. Tsokos M, Lazarou S, Moutsopoulos HM. Vasculitis in primary Sjögren's syndrome. *Am J Pathol* 1987;88:26-31.
 100. 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.
 101. Moutsopoulos HM. Cledes J. Skopouli FN. Elisaf M. Youinou P. Nephrocalcinosis in Sjogren's syndrome: a late sequela of renal tubular acidosis. *J Intern Med* 1991;230:187-191.
 102. Siamopoulos KC, Elisaf M, Drosos AA, Mavridis AA, Moutsopoulos HM. Renal tubular acidosis in primary Sjögren's syndrome. *Clin Rheumatol* 1992;11:226-30.
 103. Aasarod K, Haga HJ, Berg KJ, Hammerstrom J, Jorstad S. Renal involvement in primary Sjogren's syndrome. *QJM*. 2000;93:297-304.

-
104. Talal, Zisman E, Schur P. Renal tubular acidosis, glomerulonephritis and immunologic factors in Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum* 1968;11:774-86.
105. Gamron S, Barberis G, Onetti CM, Strusberg I, Hliba E, Martellotto G, Jara HG, Sesin AM. Mesangial nephropathy in Sjögren's syndrome. *Scand J Rheumatol* 2000;29:65-7.
106. 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.
107. Blanco Y, Allende R, Rodriguez I, Abud C. 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.
108. Coates T, Slavotinek JP, Rischmueller M, et al. Cerebral white matter lesions in primary Sjogren's syndrome: a controlled study. *J Rheumatol*. 1999;26:1301-5.
109. Escudero D, Latorre P, Codina M, Coll-Canti J, Coll J. Central nervous system disease in Sjogren's syndrome. *Ann Med Interne (Paris)*. 1995;146:239-42.
110. Malinow KL, Molina R, Gordon B, Selnes OA, Provost TT, Alexander EL. Neuropsychiatric dysfunction in primary Sjogren's syndrome. *Ann Intern Med* 1985;103:344-50.
111. 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 279-294.

112. 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.
113. Kaltreider HB, Talal N. The neuropathy in Sjögren syndrome. Trigeminal nerve involvement. *Ann Intern Med* 1969; 70:751-2.
114. 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.
115. Karsh J, Pavlidis N, Weintraub BD, Moutsopoulos HM. Thyroid disease in Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum* 1980; 23: 1326-9.
116. Kelly CA, Foster H, Pal B, Griffiths I. Primary Sjögren's syndrome in north east England- a longitudinal study. *Br J Rheumatol* 1991; 30:437-442.
117. 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.
118. Perez EB, Kraus A, Lopez G, Cifuentes M, Alarcón-Segovia D. Autoimmune thyroid disease in primary Sjögren's syndrome. *Am J Med* 1995; 99: 480-4.

-
119. 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.
120. Ramos-Casals M, García-Carrasco M, Cervera R, et al. Thyroid disease in primary Sjögren syndrome. Study in a series of 160 patients. *Medicine (Baltimore)* 2000; 79: 103-8.
121. Coll J, Anglada J, Tomas S, Reth P, Goday A, Millan M, Pujol-Borrell R, Corominas J. High prevalence of subclinical Sjogren's syndrome features in patients with autoimmune thyroid disease. *J Rheumatol.* 1997;24:1719-24.
122. 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.
123. Tumiatì B, Casoli P, Parmeggiani A. Hearing loss in the Sjögren's syndrome. *Ann Intern Med* 1997;126:450.
124. 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.
125. Kahn M.F., Peltier A.P., Meyer O, Piette J.C. Les Maladies systemiques. Gougerot Sjogren's syndrome. *Flammation De 3^a, 2^a tiraje*, 1991:517-8.
126. 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.

-
127. Pertovaara M, Korpela M, Uusitalo H et al. Clinical follow up study of 87 patients with sicca symptoms (dryness of eyes or mouth, or both). *Ann Rheum Dis* 1999;58:423-7.
 128. Youinou P, Fauquert P, Pennec YL et al. Raised C-reactive protein response in rheumatoid arthritis patients with secondary Sjogren's syndrome. *Rheumatol Int* 1990;10:39-41.
 129. Martínez-Lavin M, Vaughan J, Tan E. Autoantibodies and the spectrum of Sjogren's syndrome. *Ann Intern Med* 1979;91:185-190.
 130. Alexander E, Arnett F, Provost T et al. Sjogren's Syndrome: association of Anti-Ro(SS-A) antibodies with vasculitis, hematologic abnormalities, and serologic hyperactivity. *Ann Intern Med* 1983;98:155-159.
 131. Sutcliffe N, Inanc M, Speight P et al. Predictors of lymphoma development in primary Sjogren's syndrome. *Semin Arthritis Rheum* 1998;28:80-87.
 132. 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.
 133. Katayama I. Clinical analysis of recurrent hypergammaglobulinemic purpura associated with Sjogren's syndrome. *J Dermatol* 1995;22:186-90.
 134. Malaviya AN, Kaushik P, Budhiraja S et al. Hypergammaglobulinemic purpura of Waldenstrom: report of 3 cases with a short review. *Clin Exp Rheumatol* 2000;18:518-22.
 135. Ramos-Casals M, Fernández M, García Carrasco et al. Prevalencia y significado clínico de las hipogammaglobulinemia en pacientes con SSp. *Rev Esp Reumatol* 2001;8 (Suppl):147.

-
136. Amman AJ, Hong R. Selective IgA deficiency: presentation of 30 cases and a review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 1975;50:226-36.
 137. Rodriguez-Cuartero A, Ceballos A, Gómez del Cerro. Síndrome de Sjogren primario y deficiencia de IgA. Letter. *Rev Clin Esp* 1991;198:299-300.
 138. Pérez Peña F, Martínez P, Sánchez A et al. Deficiencia selectiva de IgA. *Rev Clin Esp* 1978;148:521-3.
 139. Matter L, Wilhelm J, Angehrn W. Selective antibody deficiency and recurrent pneumococcal bacteremia in a patient with Sjogren's syndrome. Hyperimmunoglobulinemia G, and deficiencies of IgG2 and IgG4. *N Engl J Med* 1985;312:1039-42.
 140. Montecucco C, Cherie-Ligniere EL, Rosso R, et al. Sjogren-like syndrome in kappa chain deficiency. *Arthritis Rheum* 1986;29:1532-3
 141. Eriksson P, Almroth G, Denneberg T et al. IgG2 Deficiency in primary Sjogren's syndrome and Hypergammaglobulinemic Purpura. *Clin Immunol Immunopathol* 1994;70:60-5.
 142. Steuer A, McCrea DJ, Colaco CB. Primary Sjogren's syndrome, ulcerative colitis and selective IgA deficiency. *Postgrad Med J* 1996;72:499-500.
 143. Wanchu A, Bambery P, Sud A et al. Autoimmune hepatitis in a patient with primary Sjogren's syndrome and selective IgA deficiency. *Trop Gastroenterol* 1998;19:62-3.
 144. 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.

-
145. Talal N, Moutsopoulos H.M., Kassan SS (Eds) Sjogren's syndrome, clinical and immunological aspects. Lymphoid malignancy and monoclonal proteins. Springer Verlag, Berlin Heidelberg 1987:129-136.
 146. Sugai S, Shimizu S, Tachibana J et al. Monoclonal gammopathies in patients with Sjogren's syndrome. *Jpn J Med* 1988;27:2-9
 147. Michalsky J, Daniels T, Talal N et al. η 2 microglobulin and lymphocytic infiltration in Sjogren's syndrome. *N Engl J Med* 1975; 293:1228-31
 148. Bianucci G, Campana G, Maddali-Bongi et al. Serum beta 2-microglobulin and HLA alloantigens in primary Gougerot-Sjogren syndrome. A possible relation with HLA-DR3 specificity. *Rev Rhum Mal Osteoartic* 1991;58:339-42.
 149. Lahdensuo A, Korpela M. Pulmonary findings in patients with primary Sjogren's syndrome. *Chest* 1995;102:316-9.
 150. Pertovaara M, Korpela M, Kouri T, Pasternack A. The occurrence of renal involvement in primary Sjogren's syndrome: a study of 78 patients. *Rheumatology* 1999;38:1113-20.
 151. Ramakrishna R, Kchaudhuri, Sturges A et al. Haematological manifestations of primary Sjogren's syndrome: a clinicopathological study. *Q J Med* 1992;84:547-54.
 152. Schattner A, Friedman J, Klepfish A et al. Immune cytopenias as the presenting finding in primary Sjogren's syndrome. *Q J Med* 2000;93:825-9.
 153. Chudwin D, Daniels T, Wara D, et al. Spectrum of Sjogren's syndrome in children. *J Pediatr* 1981;98:213-17.
 154. Boling, Wen J, Reveille J, et al. Primary Sjogren's syndrome and autoimmune hemolytic anemia in sisters. *Am J Med* 1983;74:1066-70.

-
155. Schattner A, Shtalrid M, Berrebi A. Autoimmune hemolytic anemia preceding Sjogren's syndrome. *J Rheumatol* 1983;10:482-4.
 156. Montane de la Roque P, Arlet P, Chartier JP, et al. Autoimmune hemolytic anemia disclosing primary Gougerot-Sjogren syndrome. *Rev Med Interne* 1993;14:133-4.
 157. Usui K, Anzai C, Sano K. Primary Sjogren's syndrome with pulmonary hypertension. *Nihon Koyuki Gakkai Zasshi* 1998;36:478-81.
 158. Fye KH, Daniels TE, Zulman J, et al. Aplastic anemia and lymphoma in Sjogren's syndrome. *Arthritis Rheum* 1980;23:1321-5.
 159. Yoshida H, Wakashin M, Okuda K. Successful treatment of aplastic anemia associated with chronic thyroiditis and Sjogren's syndrome. *J Rheumatol*. 1986;13:1189-90.
 160. Quiquandon I, Morel P, Lai J et al. Primary Sjogren's syndrome and aplastic anaemia. *Ann Rheum Dis* 1997;56:438-41.
 161. Williamson J, Paterson RW, McGavin DD, et al. Sjogren's syndrome in relation to pernicious anaemia and idiopathic Addison's disease. *Br J Ophthalmol*. 1970;54:31-6.
 162. Wegelius O, Fyhrquist F, Adner P-L. Sjogren's syndrome associated with vitamin B12 deficiency. *Acta Rheum Scand* 1970;16:184-90.
 163. Pedro-Botet J, Coll J, Tomás S et al. Primary Sjogren's syndrome associated with chronic atrophic gastritis and pernicious anemia. *J Clin Gastroenterol* 1993;16:146-8.
 164. Giordano N, Senesi M, Battisti E, et al Sjogren's syndrome and pure red cell aplasia. *Clin Exp Rheumatol* 1996;14:344-5.

-
165. Ibkhatra S, Jacobson L, Manthorpe R. The association of pure red cell aplasia and primary Sjogren's syndrome. *Clin Exp Rheumatol* 1997;15:119-20.
166. Aoki A, Ohno S, Ueda A. Hematological abnormalities of primary Sjogren's syndrome. *Nihon Rinsho Meneki Gakkai Kaishi* 2000.23:124-8.
167. Henrikson G, Manthorpe R, Bredberg A. Antibodies to CD4 in primary Sjogren's syndrome. *Rheumatology (Oxford)* 2000;39:142-7.
168. Starkebaum G, Dancey JT, Arend WP. Chronic neutropenia: possible association with Sjogren's syndrome. *J. Rheumatol.* 1981;8:679-84.
169. Yamato E, Fujioka Y, Masugi F, et al. Autoimmune Neutropenia with anti-neutrophil autoantibody associated with Sjogren's syndrome. *Am J Med Sci* 1990;300:102-3.
170. Goske J, Askari AD, Dickman E, Forman WB, Crum ED. Granulocytopenia with marked lymphocytosis manifesting Sjogren's syndrome. *Am J Hematol* 1980;9:435-7.
171. Petrasovicova V, Pavelka K Jr, Neuwirtova R, Korinkova P. Agranulocytosis in a patient with primary Sjogren's syndrome. *Clin Rheumatol* 1990;9:530-4.
172. Boros P, Odin JA, Chen J, Unkeless JC. Specificity and class distribution of FcγR-specific autoantibodies in patients with autoimmune disease. *J. Immunol* 1994;152:302.
173. Lamour A, Le Corre R, Pennec YL, et al. Heterogeneity of neutrophil antibodies in patients with primary Sjogren's syndrome. *Blood* 1995;86:3553-59

-
174. Lamour A, Le Corre R, Soubrane C, et al. Anti-Fc gamma receptor autoantibodies is related to the clinical presentation of primary Sjogren's syndrome. *J Rheumatol* 1995;22:2241-5
175. Lamour A, Soubrane C, Ichen M, et al. Fc-gamma receptor III shedding by polymorphonuclear cells in primary Sjogren's syndrome. *Eur J Clin Invest* 1993;23:97-101
176. Sugai S, Tachinaba J, Shimizu S, et al. Thrombocytopenia in patients with Sjogren's syndrome. *Arthritis Rheum* 1989;32:234-235
177. Haro T, Shimoike E, Horiuchi T, et al. Severe thrombocytopenia caused by digitoxin intoxication in a patient with heart failure associated with Sjogren's syndrome. *Jpn Circ J* 2000;64:309-11.
178. Berrebi A, Shtalrid M, Talmor M, Vorst E. Thrombocytopenia in Sjogren's syndrome. *Arthritis Rheum* 1982;25:1510.
179. Berrebi A, Schattner A. Sjogren's syndrome with IgG kappa paraprotein and thrombocytopenia. *Arthritis Rheum* 1981;24:1451-2.
180. Ramos M, Cervera R, García-Carrasco M et al. Síndrome de Sjögren primario: características clínicas e inmunológicas en una serie de 80 pacientes. *Med Clin (Barc)* 1997;108:652-657.
181. Fox RI, Howell FV, Bone RC, Michelson PE. Primary Sjögren's syndrome: clinical and immunopathologic features. *Semin Arthritis Rheum* 1984;14:77.
182. Simmons-O'Brien E, Chen S, Watson R et al. One hundred anti-Ro(SS-A) antibody positive patients: a 10-year follow-up. *Medicine (Baltimore)* 1995;74:109-130.

-
183. Alexander EL, Josifek L, Provost TT, Alexander GE. Myositis/vasculitis in primary Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum* 1982;25:S75.
 184. 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.
 185. Tsuzaka K, Ogasawara T, Tojo T et al. Relationship between autoantibodies and clinical parameters in Sjögren's syndrome. *Scand J Rheumatol* 1993;22:1-9.
 186. Harley JB, Alexander EL, Bias WB, et al. Anti-Ro(SS-A) and anti-La(SS-B) in patients with Sjogren's syndrome. *Arthritis Rheum* 1986;29:196-206.
 187. 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.
 188. Ramos-Casals M, Font J, García-Carrasco M et al. Primary Sjogren syndrome: hematologic patterns of disease expression. *Medicine (Baltimore)*. 2002;81:281-92.
 189. Venables PJW, Charles PJ, Buchanan RRC 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;26:146-155.
 190. Satoh M, Yamagata H, Watanabe F et al. 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.

191. 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.
192. 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.
193. 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.
194. 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.
195. 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.
196. Manthorpe R, Andersen V, Jensen OA, Oxholm P, Prause JU, Schiodt M. Editorial comments to the four sets of criteria for Sjogren's syndrome. *Scand J Rheumatol Suppl*. 1986;61:31-5.

-
197. 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;36:340-347.
198. Fox RI, Saito I. Criteria for diagnosis of Sjogren's syndrome. *Rheum Dis Clin North Am*. 1994;20:391-407.
199. 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.
200. Vitali C, Bombardieri S, Moutsopoulos HM, 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;55:116-121.
201. Brennan MT, Fox PC. Sex differences in primary Sjogren's syndrome. *J Rheumatol*. 1999;26:2373-6.
202. 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.
203. Manthorpe R, Benoni C, Jacobsson L, 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.

-
204. 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.
205. Cervera R, Font J, Ramos-Casals M, et al. Primary Sjogren's syndrome in men: clinical and immunological characteristics. *Lupus.* 2000;9:61-4.
206. 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.
207. Garcia-Carrasco M, Cervera R, Rosas J, et al. Primary Sjogren's syndrome in the elderly: clinical and immunological characteristics. *Lupus.* 1999;8:20-23.
208. Pourmand N, Wahren-Herlenius M, Gunnarsson I, 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;58:623-629.
209. Coll J, Porta M, Rubies-Prat J, Gutierrez-Cebollada J, Tomas S. Sjogren's syndrome: a stepwise approach to the use of diagnostic tests. *Ann Rheum Dis.* 1992;51:607-10.
210. Ramos-Casals M, Brito-Zeron P, Garcia-Carrasco M, Font J. Sarcoidosis or Sjogren Syndrome?: Clues to Defining Mimicry or Coexistence in 59 Cases. *Medicine.* 2004;83:85-95.
211. Coll J, Gambus G, Corominas J, Tomas S, Esteban JI, Guardia J. Immunohistochemistry of minor salivary gland biopsy specimens from

-
- patients with Sjogren's syndrome with and without hepatitis C virus infection. *Ann Rheum Dis*. 1997;56:390-2.
212. 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.
213. Vivino FB, Al-Hashimi I, Khan Z, et al. Pilocarpine tablets for the treatment of dry mouth and dry eye symptoms in patients with Sjögren's syndrome. *Arch Intern Med* 1999;159:174-181.
214. 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.
215. 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.
216. Fife RS, Chase WF, Dore RK et al. Cevimeline for the treatment of xerostomía in patients with Sjögren syndrome. *Arch Intern Med* 2002;162:1293-1300.
217. Petrone D, Condemi JJ, Fife R et al. 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.
218. 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.

219. Steinfeld SD, Demols P, Appelboom T. Infliximab in primary Sjogren's syndrome: one-year followup. *Arthritis Rheum.* 2002;46:3301-3.
220. Shiozawa S, Morimoto I, Tanaka Y, Shiozawa K. A preliminary study on the interferon-alpha treatment for xerostomia of Sjogren's syndrome. *Br J Rheumatol.* 1993;32:52-54.
221. Steinfeld SD, Demols P, Van Vooren JP, Cogan E, Appelboom T. Zidovudine in primary Sjogren's syndrome. *Rheumatology (Oxford).* 1999;38:814-817.
222. Price EJ, Rigby SP, Clancy U, Venables PJ. A double blind placebo controlled trial of azathioprine in the treatment of primary Sjögren's syndrome. *J Rheumatol* 1998;25:896-99.
223. Voulgarelis M, Petroutsos G, Moutsopoulos HM, Skopouli FN. 2-chloro-2'-deoxyadenosine in the treatment of Sjogren's syndrome-associated B cell lymphoproliferation. *Arthritis Rheum.* 2002;46:2248-49.
224. Grosbois B, Jegou P, Leblay R. [Syndrome de Gougerot-Sjögren et syndromes lymphoprolifératifs malins]. *Rev Méd Interne* 1998 ;19 :319-24.
225. Rothman S, Bloch M, Hauser FV. Sjögren's syndrome associated with lymphoblastoma and hypersplenism. *Arch Dermatol e Syph* 1951;63:642.
226. Hornbaker JH Jr, Foster EA, Williams GS, Davis JS. Sjogren's syndrome and nodular reticulum cell sarcoma. *Arch Intern Med* 1966;118:449-52.
227. Miller DG. The association of immune disease and malignant lymphoma. *Ann Intern Med* 1967;66:507-21.

-
228. Anderson LG, Talal N. The spectrum of benign to malignant lymphoproliferation in Sjogren's syndrome. *Clin Exp Immunol* 1972;10:199-221.
229. Hughes GR, Whaley K. Sjogren's syndrome. *Br Med J* 1972;4:533-36.
230. Perez Peña F, Gonzalez AA, Candel Monserrate I. Relación existente entre el síndrome de Sjögren y los linfomas malignos. *Rev Clin Esp* 1974;133:465-70.
231. Faguet GB, Webb HH, Agee JF, Ricks WB, Sharbaugh AH. Immunologically diagnosed malignancy in Sjogren's pseudolymphoma. *Am J Med* 1978;65:424-429.
232. Zulman J, Jaffe R, Talal N. Evidence that the malignant lymphoma of Sjogren's syndrome is a monoclonal B-cell neoplasm. *N Engl J Med* 1978;299:1215-20.
233. Kassan SS, Thomas TL, Moutsopoulos HM et al. Increased risk of lymphoma in sicca syndrome. *Ann Intern Med* 1978;89:888-92.
234. Shearn MA. Sjogren's syndrome. *Sjögren's syndrome. Major Probl Intern Med.* 1971;2:1-262.
235. Whaley K, Webb J, McAvoy BA et al. Sjögren's syndrome. II. Clinical associations and immunological phenomena. *Q J Med* 1973;42:513-548.
236. McCurley TL, Collins RD, Ball E, Collins RD. Nodal and extranodal lymphoproliferative disorders in Sjogren's syndrome: a clinical and immunopathologic study. *Hum Pathol* 1990;21:482-92.
237. Pariente D, Anaya JM, Combe B et al. Non-Hodgkin's lymphoma associated with primary Sjogren's syndrome. *Eur J Med* 1992 Oct;1(6):337-42.

-
238. Pavlidis NA, Drosos AA, Papadimitriou C, Talal N, Moutsopoulos HM. Lymphoma in Sjogren's syndrome. *Med Pediatr Oncol* 1992;20:279-83.
239. 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.
240. Kruize AA, Hené RJ, van der Heide A et al. Long-term follow-up of patients with Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum* 1996;39:297-303.
241. Hernandez JA, Olive A, Ribera JM, Tena X, Cuxart A, Feliu E. Probability of the development of non-Hodgkin's lymphoma in primary Sjogren's syndrome. *Scand J Rheumatol* 1996;25:396-7.
242. Valesini G, Priori R, Bavoillot D et al. Differential risk of non-Hodgkin's lymphoma in Italian patients with primary Sjögren's syndrome. *J Rheumatol* 1997;24:2376-80.
243. Gannot G, Lancaster HE, Fox PC. Clinical course of primary Sjogren's syndrome: salivary, oral, and serologic aspects. *J Rheumatol* 2000;27:1905-9.
244. 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;60:467-472.
245. 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.

-
246. Kauppi M, Pukkala E, Isomaki H. Elevated incidence of hematologic malignancies in patients with Sjögren's syndrome compared with patients with rheumatoid arthritis. *Cancer Causes Control* 1997;8:201-204.
247. Ramos-Casals M, Cervera R, Font J et al. Young onset of primary Sjögren's syndrome: clinical and immunological characteristic. *Lupus* 1998, 7:202-6.
248. Dolcetti R, Boiocchi M. Cellular and molecular bases of B-cell clonal expansions. *Clin Exp Rheumatol* 1996;14 (Suppl 14):S3-S13.
249. Graninger WB, Seton B, Boutain B et al. Expression of Bcl-2 and Bcl-2-Ig fusion transcripts in normal and neoplastic cells. *J Clin Invest* 1987;80:1512.
250. Fox RI, Robinson C, Pisa P, Pisa E. Detection of bcl-2t (14,18) translocations in Sjögren's syndrome lymphoma. *Clin Exp Rheumatol* 1991;9:333 (abstract).
251. Pisa EK, Pisa P, Kang HI, Fox RI. High frequency of t(14;18) translocation in salivary gland lymphomas from Sjogren's syndrome patients. *J Exp Med* 1991;174:1245-50.
252. Takacs I, Zeher M, Urban L, Bachmann M, Szegedi G, Semsei I. Frequency and evaluation of t(14;18) translocation in Sjogren's syndrome. *Ann Hematol.* 2000;79:444-8.
253. Jordan RC, Pringle JH, Speight PM. High frequency of light chain restriction in labial gland biopsies of Sjogren's syndrome detected by in situ hybridization. *J Pathol* 1995;177(1):35-40

-
254. Guo K, Major G, Foster H et al. Defective repair of O6-methylguanine-DNA in primary Sjögren's syndrome patients predisposed to lymphoma. *Ann Rheum Dis* 1995;54:229-232.
255. Morgan DG, Niederman JC, Miller G et al. Site of Epstein-Barr virus replication in the oropharynx. *Lancet* 1979;1:1154-1157
256. Kirschner H, Tosato G, Blaese RM et al. Polyclonal immunoglobulin secretion by human B lymphocytes exposed to Epstein-Barr virus in vitro. *J Immunol* 1979;122:1310-1313.
257. Mariette X, Gozlan J, Clerc D et al. Detection of Epstein-Barr virus DNA by in situ hybridization and polymerase chain reaction in salivary gland biopsy specimens from patients with Sjögren's syndrome. *Am J Med* 1991;90:286.
258. Fox RI, Chen P, Carson DA, Fong S. Expression of a cross-reactive idiotype on rheumatoid factor in patients with Sjogren's syndrome. *J Immunol* 1986;136:477-83.
259. Fox RI, Saito I, Chan EK et al. Viral genomes in lymphomas of patients with Sjögren's syndrome. *J Autoimmun* 1989;2:449-55.
260. Jeffers M, Crilly A, Kerr T, Richmond J, Madhok R. Non-Hodgkin's lymphomas complicating Sjogren's syndrome: can Epstein Barr virus be implicated? *Scand J Rheumatol* 1997;26:180-83.
261. Royer B, Cazals-Hatem D, Sibilia J et al. Lymphomas in patients with Sjögren's syndrome are marginal zone B-cell neoplasms, arise in diverse extranodal and nodal sites, and are not associated with viruses. *Blood* 1997;90:766-75.

-
262. Freimark B, Fantozzi R, Bone R, Bordin G, Fox R. Detection of clonally expanded salivary gland lymphocytes in Sjogren's syndrome. *Arthritis Rheum* 1989;32:859-69.
263. Saito I, Nishimura S, Kudo I, Fox RI, Moro I. Detection of Epstein-Barr virus and human herpes virus type 6 in saliva from patients with lymphoproliferative diseases by the polymerase chain reaction. *Arch Oral Biol* 1991;36:779-84.
264. Jarrett RF, Gledhill S, Qureshi F et al. Identification of human herpesvirus 6-specific DNA sequences in two patients with non-Hodgkin's lymphoma. *Leukemia* 1988;2:496-502.
265. Fox RI, Luppi M, Kang HI, Ablshi D, Joseph S. Detection of high levels of human herpes virus-6 DNA in a lymphoma of a patient with Sjogren's syndrome. *J Rheumatol* 1993;20:764-5.
266. Haddad J, Deny P, Munz-Gotheil C, et al. Lymphocytic sialadenitis of Sjogren's syndrome associated with chronic hepatitis c virus liver disease. *Lancet* 1992;339:321-23
267. García-Carrasco M, Ramos M, Cervera R, et al. Hepatitis C virus infection in "primary" Sjögren's syndrome: prevalence and clinical significance in a series of 90 patients. *Ann Rheum Dis* 1997;56:1-3
268. Jorgensen C, Legouffe MC, Perney P, et al. Sicca syndrome associated with hepatitis C virus infection. *Arthritis Rheum* 1996;39:1166-1171.
269. Koike K, Moriya K, Ishibashi K et al. Sialadenitis histologically resembling Sjögren syndrome in mice transgenic for hepatitis C virus envelope genes. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997;94:233-6.

-
270. Heimann R. Cirrhosis and lymphoproliferative disorders. *Lancet* 1971;ii:101.
271. Ferri C, La Civita L, Caracciolo F, Zignego AL. Non-Hodgkin's lymphoma: a possible role of hepatitis C virus infection. *JAMA* 1994;272:355-6.
272. Ferri C, Caracciolo F, Zignego AL et al. Hepatitis C virus infection in patients with non-Hodgkin lymphoma. *Br J Haematol* 1994;88:392-4.
273. Pozzato G, Mazzaro C, Santini GF, Burrone O. Hepatitis C virus and non-Hodgkin's lymphoma. *Leuk Lymphoma* 1996;22:53.
274. Silvestri F, Pipan C, Barillari G et al. Prevalence of hepatitis C virus infection in patients with lymphoproliferative disorders. *Blood* 1996;87:4296.
275. Franzin F, Efremov DG, Pozzato G et al. Clonal B-cell expansions in peripheral blood of HCV-infected patients. *Br J Haematol* 1995;90:548-52.
276. De Vita S, Sansonno D, Dolcetti R et al. Hepatitis C virus infection within a malignant lymphoma lesion in the course of type II mixed cryoglobulinemia. *Blood* 1995;86:1887.
277. Sansonno D, De Vita S, Cornacchiulo V et al. Detection and distribution of hepatitis C virus-related proteins in lymph nodes of patients with type II mixed cryoglobulinemia and neoplastic or non-neoplastic lymphoproliferation. *Blood* 1996;88:4638.
278. De Vita S, Sacco C, Sansonno D et al. Characterization of overt B-cell lymphomas in patients with hepatitis C virus infection. *Blood* 1997;90:776-782.
279. Osborne BM, Butler JJ, Guarda LA. Primary lymphoma of the liver. *Cancer* 1985;56:2902.

-
280. Aozasa K, Mishima K, Ohsawa M. Primary malignant lymphoma of the liver. *Leuk Lymphoma* 1993;10:353.
281. Thieblemont C, Berger F, Coiffier B. Mucosa-associated lymphoid tissue lymphomas. *Curr Opin Oncol* 1995;7:415-20.
282. Sansonno D, Dammacco F. Hepatitis C virus c100 antigen in liver tissue from patients with acute and chronic infection. *Hepatology* 1993;18:240.
283. Sansonno D, Cornacchiulo V, Iacobelli AR et al. Localization of hepatitis C virus antigens in liver and skin tissues of chronic hepatitis C virus-infected patients with mixed cryoglobulinemia. *Hepatology* 1995;21:305.
284. Ferri C, Monti M, La Civita L et al. Infection of peripheral blood mononuclear cells by hepatitis C virus in mixed cryoglobulinemia. *Blood* 1993;82:3701-4.
285. Gumber S, Chopra S. Hepatitis C: a multifaceted disease. Review of extrahepatic manifestations. *Ann Intern Med* 1995;123:615-620.
286. Martin P. Hepatitis C: more than just a liver disease. *Gastroenterology* 1993;104:320-3.
287. Wotherspoon AC, Doglioni C, Diss TC et al. Regression of primary low grade B-cell gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue type after eradication of *Helicobacter pylori*. *Lancet* 1993;342:575-7.
288. Bayerdorffer E, Neubauer A, Rudolph B et al. Regression of primary gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue type after cure of *Helicobacter pylori* infection. *Lancet* 1995;345:1591-4.
289. De Vita S, Ferraccioli G, Avellini C et al. Widespread clonal B-cell disorder in Sjogren's syndrome predisposing to *Helicobacter pylori*-related gastric lymphoma. *Gastroenterology* 1996;110:1969-1974

-
290. Ferraccioli G, Damato R, De Vita S, Fanin R, Damiani D, Baccarani M. hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) in a patient with Sjogren's syndrome and lung malt lymphoma cured lymphoma not the autoimmune disease. *Ann Rheum Dis*. 2001;60:174-6.
291. Al-Saleem T. Gastric lymphomas (letter reply). *Lancet* 1993;342:1184.
292. Nishimura M, Miyajima S, Okada N. Salivary gland MALT lymphoma associated with *Helicobacter pylori* infection in a patient with Sjögren syndrome. *A Dermatol* 2000;27:450-2.
293. Godwin JT. Benign lymphoepithelial lesion of the parotid gland (adenolymphoma, chronic inflammation, lymphoepithelioma, Mikulicz's disease): report of 11 cases. *Cancer* 1952;5:1089-103.
294. Talal N, Sokoloff L, Barth WF. Extrasalivary lymphoid abnormalities in Sjogren's syndrome (reticulum cell sarcoma, "pseudolymphoma," macroglobulinemia). *Am J Med* 1967;43:50-65.
295. DeAlmeida PC, Harris NI, Bhan AK. Characterization of immature sinus histiocytes (monocytoid cells) and reactive lymph nodes by use of monoclonal antibodies. *Hum Pathol* 1984;15:330-5.
296. Stein H, Lennert K, Mason DY et al. Immature sinus histiocytes. Their identification as a novel B-cell population. *Am J Pathol* 1984;117:44-52.
297. van der Oord JJ, de Wolf-Peeters C, de Vos R et al. Immature sinus histiocytosis: light- and electron-microscopic features, immunologic phenotype, and relationship with marginal zone lymphocytes. *Am J Pathol* 1985;118:266-277.
298. Hansen LA, Prakash UB, Colby TV. Pulmonary lymphoma in Sjogren's syndrome. *Mayo Clin Proc* 1989 Aug;64(8):920-31.

-
299. De Vita S, Ferraccioli G, De Re V et al. The polymerase chain reaction detects B cell clonalities in patients with Sjogren's syndrome and suspected malignant lymphoma. *J Rheumatol* 1994 Aug;21(8):1497-150.
300. Isaacson P, Spencer J. Autoimmunity and malignancy. In: Isenberg DA, Horsfall AC (ed): *Autoimmune Disease. Focus on Sjogren's syndrome.* Oxford England, Bios Scientific Publishers 1994,pp 189-204.
301. Isaacson PG, Spencer J. Malignant lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue. *Histopathology* 1987;11:445-462.
302. Sheibani K, Burke JS, Swartz WG, Nademanee A, Winberg CD. Monocytoid B-cell lymphoma. Clinicopathologic study of 21 cases of a unique type of low-grade lymphoma. *Cancer* 1988;62:1531-38.
303. Shin SS, Sheibani K, Fishleder A et al. Monocytoid B-cell lymphoma in patients with Sjogren's syndrome: a clinicopathologic study of 13 patients. *Hum Pathol* 1991;22:422-430.
304. Anaya JM, McGuff HS, Banks PM, Talal N. Clinicopathological factors relating malignant lymphoma with Sjogren's syndrome. *Semin Arthritis Rheum* 1996;25:337-346.
305. Isaacson PG, Wright DH. Extranodal malignant lymphoma arising from mucosa-associated lymphoid tissue. *Cancer* 1984;53:2515-2524.
306. Isaacson PG, Wright DH. Malignant lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue: a distinctive B cell lymphoma. *Cancer* 1983;52:1410-6.
307. Cogliatti SB, Lennert K, Hansmann ML et al. Monocytoid B cell lymphoma: clinical and prognostic features of 21 patients. *J Clin Pathol* 1990;43:619-625.

-
308. Burke JS, Sheibani K. Hairy cells and monocytoid B lymphocytes: are they related?. *Leukemia* 1987;1:298-300.
309. Traweek ST, Sheibani K, Winberg CD et al. Monocytoid B-cell lymphoma: its evolution and relationship to other low-grade B-cell neoplasms. *Blood* 1989;73:573-8.
310. Sheibani K, Koo C, Bailey A et al. Progression of monocytoid B-cell lymphoma to large cell lymphoma: report of six cases. *Lab Invest* 1990;62:92^a (abstract).
311. Ortiz-Hidalgo C, Wright DH. The morphological spectrum of monocytoid B-cell lymphoma and its relationship to lymphomas of mucosa-associated lymphoid tissue. *Histopathology* 1992;21:555-61.
312. Shearn KA, Moutsopoulos HM, Sawada S, Gak C. Sjögren's syndrome with light chain myeloma. *West J Med* 1975;123:496-7.
313. Bourbigot B, Potel G, Barrier J, Dubigeon P, Hauptmann G, Guenel J. [Association of partial genetic C4 deficiency, Sjogren's syndrome and myeloma]. *Presse Med* 1983;12:3006.
314. Casaril M, Venturini L, Pecci R et al. A case of parotideal myeloma in Sjogren's syndrome. *Haematologica* 1987;72:167-70
315. Iijima M, Suzuki N, Arata M et al. A case of Sjögren's syndrome associated with extramedullary myeloma. *Jpn J Med* 1989;78:618.
316. Villanueva JL, Rivera J, Ogea JL et al. Evolution of extramedullary plasmacytoma in a patient with primary Sjogren's syndrome. *Arthritis Rheum* 1990;33:150-151
317. Ota T, Wake A, Eto S, Kobayashi T Sjogren's syndrome terminating with multiple myeloma. *Scand J Rheumatol* 1995;24:316-8.

-
318. Rodriguez-Cuartero A, Salas-Galan A Sjogren's syndrome and multiple myeloma. *Eur J Cancer* 1997;33:167-8.
319. Fadilah SAW, Cheong SK. Multiple myeloma presenting as Sjögren's syndrome. *Am J Hematol* 1999;61:217-8.
320. Gal I, Zeher M. [Sjogren's syndrome and multiple myeloma]. *Orv Hetil.* 2000;141:2087-9.
321. Terpos E, Angelopoulou MK, Variami E, Meletis JC, Vaiopoulos G. Sjogren's syndrome associated with multiple myeloma. *Ann Hematol.* 2000;79:449-51.
322. Shokri F, Mageed RA, Maziak R et al. Lymphoproliferation in primary Sjögren's syndrome. Evidence of selective expansion of a B cell subset characterized by the expression of cross-reactive idiotypes. *Arthritis Rheum* 1993;36:1128-36.
323. Jonsson V, Wiik A, Hou-Jensen K, Christiansen M, Ryder LP, Madsen HO, et al. Autoimmunity and extranodal lymphocytic infiltrates in lymphoproliferative disorders. *J Intern Med.* 1999;245:277-86.
324. Wilke WS, Tubbs RR, Bukowski RM et al. T cell lymphoma occurring in Sjogren's syndrome. *Arthritis Rheum* 1984;27:951-55.
325. Schuurman HJ, Gooszen HC, Tan IW, Kluin PM, Wagenaar SS, van Unnik JA. Low-grade lymphoma of immature T-cell phenotype in a case of lymphocytic interstitial pneumonia and Sjogren's syndrome. *Histopathology* 1987;11:1193-1204.
326. Isenberg DA, Griffiths MH, Rustin M, Webb FWS, Souhami RL. T-cell lymphoma in a patient with longstanding rheumatoid arthritis and Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum* 1987;30:115-7.

-
327. Rustin MH, Isenberg DA, Griffiths MH, Gilkes JJ. Sjogren's syndrome and pleomorphic T-cell lymphoma presenting with skin involvement. *J R Soc Med* 1988;81:47-49.
328. Fredenrich A, Fuzibet JG, Lasserre M, et al. Non-Hodgkin's malignant T-cell lymphoma in Gougerot-Sjogren syndrome. *Ann Med Interne (Paris)* 1989;140:428.
329. van der Valk PG, Hollema H, van Voorst Vander PC, Brinker MG, Poppema S. Sjogren's syndrome with specific cutaneous manifestations and multifocal clonal T-cell populations progressing to a cutaneous pleomorphic T-cell lymphoma. *Am J Clin Pathol* 1989;92:357-61.
330. Chevalier X, Gaulard P, Voisin MC, Martigny J, Farcet JP, Larget-Piet B. Peripheral T cell lymphoma with Sjogren's syndrome: a report with immunologic and genotypic studies. *J Rheumatol* 1991;18:1744-6.
331. Ros S, Gomez C, Nolla JM, Roig-Escofet D. Linfoma pulmonar angiocéntrico de células T asociado a síndrome de Sjögren primario. *Med Clin (Barc)* 1996;107:117-8.
332. Dubin DB, Hurowitz JC, Brettler D et al. Adnexotropic T-cell lymphoma presenting with generalized anhidrosis, progressive alopecia, pruritus, and Sjögren's syndrome. *J Am Acad Dermatol* 1998;38:493-7.
333. Goya K, Murakami A, Koseto M, Tatekawa T, Fujii T, Suzuki T. [Adult T-cell leukemia/lymphoma following Sjogren's syndrome]. *Nippon Naika Gakkai Zasshi*. 2001;90:127-9.
334. Bignon YJ, Janin-Mercier A, Dubost JJ et al. Angioimmunoblastic lymphadenopathy with dysproteinaemia (AILD) and sicca syndrome. *Ann Rheum Dis* 1986;45:519-22.

-
335. Martin-Santos JM, Carretero L, Armentia A, Alonso E, Gil I. Hodgkin's disease occurring in primary Sjogren's syndrome. *Ann Rheum Dis* 1990;49:646-7.
336. Vivancos J, Bosch X, Grau JM, Coca A, Font J. Development of Hodgkin's disease in the course of primary Sjogren's syndrome. *Br J Rheumatol* 1992;31:561-3.
337. Yum MN, Edwards JL, Kleit S. Glomerular lesions in Hodgkin disease. *Arch Pathol* 1975;99:645-9.
338. Nagai M, Sasaki K, Tokuda M, Tasaka T, Goto T, Ohnishi M, et al. Hodgkin's disease and Sjogren's syndrome. *Eur J Haematol* 1993;50:180-2.
339. Gaches F, Alvarez M, Couret B, Mazerolles C, Delsol G, Arlet-Suau E. [Hodgkin disease with cellular markers of Epstein-Barr virus complicating the course of Gougerot-Sjogren syndrome]. *Rev Med Interne* 1997;18:79-80.
340. Navarro B, Yebra M, Romero J, Suarez-Massa D. [Hodgkin lymphoma associated with primary Sjogren's syndrome]. *Med Clin (Barc)*. 2001 May 5;116(16):636.
341. 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.
342. 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.

343. Cacoub P, Ginsburg C, Tazi Z, Beaufile H, Charlotte F, Davi F et al. Sjogren's syndrome with acute renal failure caused by renal pseudolymphoma. *Am J Kidney Dis* 1996;28:762-6.
344. Nagasaka T, Lai R, Harada T, Chen YY, Chen WG, Arber DA, Weiss LM. Coexisting thymic and gastric lymphomas of mucosa-associated lymphoid tissues in a patient with Sjogren syndrome. *Arch Pathol Lab Med*. 2000;124:770-3.
345. Nakamura S, Koshikawa T, Kaba S, Tokoro Y, Suchi T, Kurita S. Imprint cytology of low-grade B-cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue arising in the thymus: a case report. *Diagn Cytopathol* 1993;9:665-7.
346. Ko GT, Chow CC, Yeung VT, Chan H, Cockram CS. Hashimoto's thyroiditis, Sjogren's syndrome and orbital lymphoma. *Postgrad Med J* 1994 Jun;70(824):448-51.
347. Jubert C, Cosnes A, Clerici T, Gaulard P, Andre P, Revuz J, Bagot M. Sjogren's syndrome and cutaneous B cell lymphoma revealed by anetoderma. *Arthritis Rheum* 1993;36:133-34.
348. Jaccard Y, di Stefano R, Breaud P, Delacretaz F, Fontolliet C, Pecoud A. [Value of anti-Ro antibodies in 2 cases of Sjogren's disease with multisystem involvement]. *Schweiz Med Wochenschr* 1989 Jan 21;119(3):84-7.
349. Chazerain P, Meyer O, Kaplan G, Brissaud P, Delmer A, Zufferey P et al. Lymphomas of the ocular adnexa in Gougerot-Sjögren syndrome. Apropos of 4 cases. *Ann Med Interne (Paris)* 1995;146:223-5.

-
350. Riches PG. Immunological investigation and identification of paraprotein. In Delamore IW: Multiple myeloma and other paraproteinemias. Edinburgh, Melbourne, New York, Churchill Livingstone, 1986;56-74.
351. Moutsopoulos HM, Steinberg AD, Fauci AS, Lane HC, Papadopoulos NM. High incidence of free monoclonal light chains in the sera of patients with Sjögren's syndrome. *J Immunol* 1983;130:2263-5.
352. Walters MT, Stevenson FK, Herbert A, Cawley MI, Smith JL. Urinary monoclonal free light chains in primary Sjogren's syndrome: an aid to the diagnosis of malignant lymphoma. *Ann Rheum Dis* 1986;45:210-219
353. Fox RI, Kang HI. Pathogenesis of Sjögren's syndrome. *Rheum Dis Clin North Am* 1992;18:517-538.
354. Tzioufas AG, Moutsopoulos HM, Talal N. Lymphoid malignancy and monoclonal proteins. In: Talal N, Moutsopoulos HM, Kassan SS, eds. Sjögren's syndrome. Clinical and Immunological aspects. Berlin: Springer-Verlag. 1987:129-36.
355. Fishleder A, Tubbs R, Hesse B, Levine H Uniform detection of immunoglobulin-gene rearrangement in benign lymphoepithelial lesions. *N Engl J Med* 1987;316:1118-21.
356. Pablos JL, Carreira PE, Morillas L, Montalvo G, Ballestin C, Gomez-Reino JJ. Clonally expanded lymphocytes in the minor salivary glands of Sjogren's syndrome patients without lymphoproliferative disease. *Arthritis Rheum* 1994;37:1441-44.
357. Schmid U, Helbron D, Lennert K Primary malignant lymphomas localized in salivary glands. *Histopathology* 1982;6:673-87.

-
358. Falzon M, Isaacson PG. The natural history of benign lymphoepithelial lesion of the salivary gland in which there is a monoclonal population of B cells. *Am J Surg Pathol* 1991;15:59-65.
359. Kunkel HG, Agnello V, Joslin FG et al. Cross idiotypic specificity among monoclonal IgM proteins with anti-gamma-globulin activity. *J Exp Med* 1973;137:331-7.
360. Agnello V, Arbetter A, DeKasep GI et al. Evidence for a subset of rheumatoid factor that cross-react with DNS-histone and have a distinct cross-idiotype. *J Exp Med* 1980;151:1514-19.
361. Kipps TJ, Tomhave E, Chen PP, Fox RI. Molecular characterization of a major auto-antibody associated cross-reactive idiotype in Sjögren's syndrome. *J Immunol* 1989;142:4261-68.
362. Yancopoulos G, Desiderio S, Paskind M et al. Preferential utilization of the most Jh-proximal Vh gene segments in pre-B cell lines. *Nature* 1984;311:727.
363. McKean D, Huppi K, Bell L et al. Generation of antibody diversity in the immune response of BALB/c mice to influenza virus hemagglutinin. *Proc Natl Acad Sci USA* 1984;81:3180.
364. Berard C, Greene M, Jaffe E, Magrath I, Ziegler J. A multidisciplinary approach to non-Hodgkin's lymphoma: NIH conference. *Ann Intern Med* 1981;94:218.
365. Waldman T, Johnson J, Talal N. Hypogammaglobulinemia associated with accelerated catabolism of IgG secondary to interaction with an IgG reactive monoclonal IgM. *J Clin Invest* 1971;50:951.

-
366. Schrohenloher RE, Koopman WJ, Moldoveanu Z, Solomon A. Activity of rheumatoid factors of different molecular sizes: comparison of autologous monomeric and polymeric monoclonal IgA rheumatoid factors. *J Immunol* 1985;134:1469.
367. Brouet JC, Clauvel JP, Danon F, Klein M, Seligmann M. Biological and clinical significance of cryoglobulins: a report of 86 cases. *Am J Med* 1974;57:775-88.
368. Gorevic PD, Kassab HJ, Levo Y et al. Mixed cryoglobulinemia: clinical aspects and long-term follow-up of 40 patients. *Am J Med* 1980;69:287-308.
369. Bett DCG. Gougerot's maladie trysymptomatique avec cryoglobulinemia. *Proc R Soc Med* 1958;51:325.
370. Moutsopoulos HM, Tzioufas AG, Bai MK et al. Association of IgMk monoclonicity in patients with Sjögren's syndrome with an increased proportion of k positive plasma cells infiltrating the labial minor salivary glands. *Ann Rheum Dis* 1990;49:929-931.
371. Vitali C, Tavoni A, Bombardieri S. La sindrome di Sjögren primitiva. *Reumatismo* 1987;39:69-74.
372. Invernizzi F, Galli M, Serino G et al. Secondary and essential cryoglobulinemias. Frequency, nosological classification and long-term follow-up. *Acta Haematol* 1983;70:73-82.
373. Katsikis P, Youinou P, Galanopoulou V, Papadopoulos NM, Tzioufas AG, Moutsopoulos HM. Monoclonal process in primary Sjögren's syndrome and cross-reactive idiotype associated with rheumatoid factor. *Clin Exp Immunol* 1990;48:167-85.

-
374. Shokri F, Mageed RA, Kitas GD, Katsikis P, Moutsopoulos HM, Jefferis R. Quantitation of cross reactive idiotype positive rheumatoid factor produced in autoimmune rheumatic diseases: an indicator of clonality and B-cell proliferative mechanisms. *Clin Exp Immunol* 1991;85:20-7.
375. Tzioufas AG, Manoussakis MN, Costello R et al. Cryoglobulinemia in autoimmune rheumatic disease: evidence for circulating monoclonal cryoglobulins in patients with primary Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum* 1986;29:1098-104.
376. Waldmann TA. Rearrangement of immunoglobulin and T-cell receptor genes in human lymphoproliferative disorders. *Adv Immunol* 1987;40:247-51.
377. Borowitz MJ. Immunophenotyping of acute leukemia by flow cytometry. *Clin Immunol Newsletter* 1993;13:53-60.
378. Wormsly SB, Varki NM. Immunophenotypic characterization of chronic lymphoproliferative disorders. *Clin Immunol Newsletter* 1993;13:60-3.
379. Carbone A, De Re V, Gloghini A et al. Immunoglobulin and T cell receptor gene rearrangements and in situ immunophenotyping in lymphoproliferative disorders. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol* 1989;414:223-30.
380. Weiss LM, Spagnolo DV. Assessment of clonality in lymphoid proliferations. *Am J Pathol* 1993;142:1679-82.
381. Bodeutsch C, de Wilde PCM, Kater L et al. Monotypic plasma cells in labial salivary glands of patients with Sjögren's syndrome: prognosticator for systemic lymphoproliferative disease. *J Clin Pathol* 1993;46:123-128

-
382. Yamamoto K, Masuko K, Takahashi S, Ikeda Y, Kato T, Mizushima Y, et al. Accumulation of distinct T cell clonotypes in human solid tumors. *J Immunol* 1995;154:1804-09.
383. Theofilopoulos AN, Balderas RS, Baccala R, Kono DH. T-cell receptor genes in autoimmunity. *Ann N Y Acad Sci* 1993; 681: 33-46.
384. Diss TC, Peng H, Wotherspoon AC, Isaacson PG, Pan L. Detection of monoclonality in low-grade B-cell lymphomas using the polymerase chain reaction is dependent on primer selection and lymphoma type. *J Pathol* 1992;169:291-95.
385. Speight PM, Jordan R, Colloby P, Nandha H, Pringle JH. Early detection of lymphomas in Sjogren's syndrome by in situ hybridisation for kappa and lambda light chain mRNA in labial salivary glands. *Eur J Cancer B Oral Oncol* 1994;30:244-47.
386. Farace F, Orlanducci F, Dietrich PY et al. T cell repertoire in patients with B chronic lymphocytic leukemia. Evidence for multiple in vivo T cell clonal expansions. *J Immunol* 1994;153:4281-90.
387. Xerri L, Mathoulin MP, Birg F et al. Heterogeneity of rearranged T-cell receptor V-alpha and V-beta transcripts in tumor-infiltrating lymphocytes from Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphoma. *Am J Clin Pathol* 1994;101:76-80.
388. Yumoto N, Araki A, Sumida T et al. Restricted V beta gene usage of tumour-infiltrating T lymphocytes in primary gastric malignant B-cell lymphoma. *Virchows Arch* 1995;426:11-8.

-
389. Hussell T, Isaacson PG, Crabtree JE, Spencer J. The response of cells from low-grade-B-cell gastric lymphomas of mucosa-associated lymphoid tissue to *Helicobacter pylori*. *Lancet* 1993;342:571-74.
390. Choi YW, Kotzin B, Herron L, Callahan J, Marrack P, Kappler J. Interaction of *Staphylococcus aureus* toxin superantigens with human T cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989;86:8941-5.
391. Gold DP. TCR V gene usage in autoimmunity. *Curr Opin Immunol* 1994; 6: 907-12.
392. Navarrete C, Bottazzo GF. In search of TCR restriction in autoreactive T cell in human autoimmunity: why is it so elusive? *Clin Exp Immunol* 1993; 91: 189-92.
393. Sumida T, Yonaha F, Maeda T, Tanabe E, Koike T, Tomioka H, Yoshida S. T cell receptor repertoire of infiltrating T cells in lips of Sjögren's syndrome patients. *J Clin Invest* 1992; 89: 681-85.
394. Smith MD, Lamour A, Boylston A, Lancaster FC, Pennec YL, Van Agthoven A, et al. Selective expression of V beta families by T cells in the blood and salivary gland infiltrate of patients with primary Sjögren's syndrome. *J Rheumatol* 1994; 21: 1832-7.
395. Legras F, Martin T, Knapp AM, Pasquali JL. Infiltrating T cells from patients with primary Sjögren's syndrome express restricted or unrestricted T cell receptor V beta regions depending on the stage of the disease. *Eur J Immunol* 1994; 24: 181-5.
396. Sensi M, Parmiani G. Analysis of TCR usage in human a new tool for assessing tumor-specific immune responses. *Immunol Today* 1995; 16: 588-95.

-
397. Stewart A, Bleukinsopp PT, Henry K. Bilateral parotid MALT lymphoma and Sjögren's syndrome. *Br J Oral Maxillofac Surg* 1988;32:318-22.
398. Cummings NA, Schall GL, Asofski R. Sjögren's syndrome. New aspects of research, diagnosis and therapy. *Ann Intern Med* 1971;75:937.
399. Strand V, Talal N. Advances in the diagnosis and concept of Sjögren's syndrome (autoimmune exocrinopathy). *Bull Rheum Dis* 1980;30:1046-52.
400. Manoussakis MN, Papadopoulos GK, Drosos AA, Moutsopoulos HM. Soluble interleukin2 receptor molecules in the serum of patients with autoimmune diseases. *Clin Immunol Immunopathol* 1989;50:321-32.
401. Asmussen K, Andersen V, Bendixen G, Schiodt M, Oxholm P. A new model for classification of disease manifestations in primary Sjogren's syndrome: evaluation in a retrospective long-term study. *J Intern Med*. 1996;239:475-82.
402. Wise CM, Woodruff RD. Minor salivary gland biopsies in patients investigated for primary Sjogren's syndrome. A review of 187 patients. *J Rheumatol*. 1993;20:1515-8.
403. Shah F, Rapini RP, Arnett FC, Warner NB, Smith CA. Association of labial salivary gland histopathology with clinical and serologic features of connective tissue diseases. *Arthritis Rheum*. 1990;33:1682-7.
404. Atkinson JC, Travis WD, Slocum L, Ebbs WL, Fox PC. Serum anti-SS-B/La and IgA rheumatoid factor are markers of salivary gland disease activity in primary Sjogren's syndrome. *Arthritis Rheum*. 1992;35:1368-72.
405. Martin T, Weber JC, Levallois H, Labouret N, Soley A, Koenig S, et al. Salivary gland lymphomas in patients with Sjogren's syndrome may

-
- frequently develop from rheumatoid factor B cells. *Arthritis Rheum.* 2000;43:908-16.
406. Katayama I, Teramoto N, Arai H, Nishioka K, Nishiyama S. Annular erythema. A comparative study of Sjogren syndrome with subacute cutaneous lupus erythematosus. *Int J Dermatol.* 1991;30:635-9.
407. McCauliffe DP. Cutaneous diseases in adults associated with anti-Ro/SS-A autoantibody production. *Lupus.* 1997;6:158-66.
408. Alexander EL, Hirsch TJ, Arnett FC, Provost TT, Stevens MB. Ro(SSA) and La(SSB) antibodies in the clinical spectrum of Sjogren's syndrome. *J Rheumatol.* 1982;9:239-46.
409. Provost TT, Vasily D, Alexander E. Sjogren's syndrome. Cutaneous, immunologic, and nervous system manifestations. *Neurol Clin.* 1987;5:405-26.
410. Alexander EL, Ranzenbach MR, Kumar AJ, Kozachuk WE, Rosenbaum AE, Patronas N, et al. 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.
411. Alexander EL, Alexander GE. Aseptic meningoencephalitis in primary Sjogren's syndrome. *Neurology.* 1983;33:593-8.
412. Gerraty RP, McKelvie PA, Byrne E. Aseptic meningoencephalitis in primary Sjogren's syndrome. Response to plasmapheresis and absence of CNS vasculitis at autopsy. *Acta Neurol Scand.* 1993;88:309-11.
413. Frohn-Mulder IM, Meilof JF, Szatmari A, Stewart PA, Swaak TJ, Hess J. Clinical significance of maternal anti-Ro/SS-A antibodies in children with isolated heart block. *J Am Coll Cardiol.* 1994;23:1677-81.

-
414. Boire G, Menard HA, Gendron M, Lussier A, Myhal D. Rheumatoid arthritis: anti-Ro antibodies define a non-HLA-DR4 associated clinicoserological cluster. *J Rheumatol*. 1993;20:1654-60.
415. Kraus A, Cifuentes M, Villa AR, Jakez J, Reyes E, Alarcon-Segovia D. Myositis in primary Sjogren's syndrome. Report of 3 cases. *J Rheumatol*. 1994;21:649-53.
416. Sugai S, Shimizu S, Konda S. Lymphoproliferative disorders in Japanese patients with Sjogren's syndrome. *Scand J Rheumatol Suppl*. 1986;61:118-22.
417. Walters MT, Stevenson FK, Herbert A, Cawley MI, Smith JL. Lymphoma in Sjogren's syndrome: urinary monoclonal free light chains as a diagnostic aid and a means of tumour monitoring. *Scand J Rheumatol Suppl*. 1986;61:114-7.
418. Sibilia J, Cohen-Solal J. Prevalence of monoclonal gammopathy and myeloma in a cohort of primary Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum* 1999; 42; Supplement 9.
419. Gottenberg JE, Aucouturier F, Goetz J, Sordet C, Jahn I, Busson M, et al. Serum immunoglobulin free light chain assessment in rheumatoid arthritis and primary Sjogren's syndrome. *Ann Rheum Dis*. 2006; [Epub ahead of print]
420. Molina R, Provost TT, Alexander EL. Two types of inflammatory vascular disease in Sjogren's syndrome. Differential association with seroreactivity to rheumatoid factor and antibodies to Ro (SS-A) and with hypocomplementemia. *Arthritis Rheum*. 1985;28:1251-8.

-
421. Alexander EL, Provost TT, Sanders ME, Frank MM, Joiner KA. Serum complement activation in central nervous system disease in Sjogren's syndrome. *Am J Med.* 1988;85:513-8.
422. Lindgren S, Hansen B, Sjöholm AG, Manthorpe R. Complement activation in patients with primary Sjogren's syndrome: an indicator of systemic disease. *Autoimmunity.* 1993;16:297-300.
423. Ramos-Casals M, Nardi N, Brito-Zeron P, Aguiló S, Gil V, Delgado G, et al. Atypical autoantibodies in patients with primary Sjogren syndrome: clinical characteristics and follow-up of 82 cases. *Semin Arthritis Rheum.* 2006;35:312-21.
424. Lazarus MN, Robinson D, Mak V, Moller H, Isenberg DA. Incidence of cancer in a cohort of patients with primary Sjogren's syndrome. *Rheumatology (Oxford).* 2006; [Epub ahead of print]
425. 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.
426. 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.
427. Sewell HF, MacKenzie RH, Dawson AA, Ratcliffe MA, King DJ, Bennett NB. Phenotypic abnormality of T cells in B cell non-Hodgkin's lymphoma. *Dis Markers.* 1990;8:145-9.

-
428. Cook MA, Bareford D, Kumararatne DS. Non-Hodgkin's lymphoma: an unusual complication of idiopathic CD4+ lymphopenia. *Hosp Med.* 1998;59:582.
429. Triantafyllopoulou A, Tapinos N, Moutsopoulos HM. Evidence for coxsackievirus infection in primary Sjogren's syndrome. *Arthritis Rheum.* 2004;50:2897-902.
430. Henriksson G, Manthorpe R, Bredberg A. Antibodies to CD4 in primary Sjogren's syndrome. *Rheumatology (Oxford).* 2000;39:142-7.
431. Theander E, Manthorpe R, Jacobsson LT. Mortality and causes of death in primary Sjogren's syndrome: a prospective cohort study. *Arthritis Rheum.* 2004;50:1262-9.
432. 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.

TRABAJOS RELACIONADOS

Hypocomplementaemia as an immunological marker of morbidity and mortality in patients with primary Sjögren's syndrome

M. Ramos-Casals, P. Brito-Zerón, J. Yagüe¹, M. Akasbi, R. Bautista, M. Ruano, G. Claver, V. Gil and J. Font

Objective. To analyse the prevalence and clinical significance of hypocomplementaemia in a large series of patients with primary Sjögren's syndrome (SS), focusing on the association of low complement levels with clinical manifestations, immunological features, lymphoproliferative disorders and mortality.

Methods. Complement determinations (C3 and C4 levels, CH50 activity) were made in 336 consecutive patients with primary SS (313 women and 23 men, mean age 58.5 yr). We also analysed complement levels in 46 patients with SS associated with hepatitis C virus (HCV) infection and 184 with HCV-related cryoglobulinaemia as control groups.

Results. Hypocomplementaemia was detected in 81 (24%) of patients with primary SS, low CH50 being detected in 51 (15%), low C3 values in 42 (12%) and low C4 values in 39 (12%). In the multivariate analysis, patients with low C4 levels showed a higher prevalence of peripheral neuropathy, cutaneous vasculitis, RF, cryoglobulins and lymphoma compared with those with normal C4 levels. The analysis of the 218 SS patients followed prospectively since 1994 showed a lower probability of survival in patients with hypocomplementaemia (with low C3, C4 or CH50 levels) at protocol entry. SS-HCV patients presented a higher frequency of hypocomplementaemia than patients with primary SS (76 vs 24%, $P < 0.001$); nine (20%) of these patients had persistent, unquantifiable complement levels.

Conclusion. Hypocomplementaemia is closely associated with systemic expression and adverse outcomes (lymphoma development and death) in patients with primary SS. Our results support the inclusion of complement determination at diagnosis as a predictor of the outcome of patients with primary SS and its routine determination in the clinical follow-up.

KEY WORDS: Hypocomplementaemia, Complement, Lymphoma, Sjögren's syndrome, HCV, Cryoglobulinaemia.

Sjögren's syndrome (SS) is a systemic autoimmune disease that mainly affects the exocrine glands and usually presents as persistent dryness of the mouth and eyes due to functional impairment of the salivary and lachrymal glands [1]. In the absence of an associated systemic autoimmune disease, patients with this condition are classified as having primary SS. The histological hallmark is focal lymphocytic infiltration of the exocrine glands and the spectrum of the disease extends from an organ-specific autoimmune disease (autoimmune exocrinopathy) [2] to a systemic process with diverse extraglandular manifestations [3, 4].

The complement system is a group of individual proteins that act sequentially to form enzyme cascades and is activated by three initiating pathways: the classical, alternative and mannose-binding protein pathways. Complement activation is usually assessed by the determination of levels of individual complement components, such as C3 and C4, and by the quantification of CH50 activity, which reflects the sequential interaction of all the components of the classical and alternative pathways [5]. The routine measurement of the serum complement profile (C3, C4 and CH50) is an important clinical tool in the management of some systemic autoimmune diseases. The best example is systemic lupus erythematosus (SLE), in which hypocomplementaemia is closely correlated with disease activity, especially the development of nephropathy

[6]. However, the clinical significance of hypocomplementaemia in systemic autoimmune diseases other than SLE has been little studied. In patients with primary SS, there is growing interest in the clinical significance of low complement levels due to recent studies that have associated low C4 levels with lymphoma development [7] and mortality [8, 9].

In this study, we analysed the prevalence and clinical significance of hypocomplementaemia in a large series of consecutive patients with SS, focusing on the association of low complement levels (C3, C4 and CH50) with clinical manifestations, immunological features, lymphoproliferative disorders and mortality.

Materials and methods

Between 1992 and 2003, complement determinations (C3 and C4 levels, CH50 activity) were made in 336 consecutive patients diagnosed with primary SS (313 women and 23 men, mean age 58.5 yr). All patients fulfilled four or more of the 1993 European Classification Criteria for primary SS [10] (including as the mandatory criterion either positive immunological markers or salivary lip biopsy). Exclusion criteria for the diagnosis of primary SS were considered as the coexistence of other systemic

Departments of Autoimmune Diseases and ¹Immunology, Department of Medicine, Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Hospital Clínic, School of Medicine, University of Barcelona, Barcelona, Spain.

Submitted 15 June 2004; revised version accepted 10 August 2004.

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

autoimmune diseases, pre-existing haematological diseases and hepatitis B virus, hepatitis C virus (HCV) or HIV infections. Complement determinations were routinely made at the first visit and annually during the follow-up on an out-patient basis. Additional determinations were made in patients with suspected disease activity or during hospitalizations. Clinical and serological characteristics of patients accumulated until the last visit were collected retrospectively using a protocol form that included the main clinical and analytical features defined for each disease, as described previously [3, 4]. In addition to the retrospective analysis, we also investigated the data from 218 patients with primary SS included in the SS mortality project begun in 1994 in our department, which has a single-centre, consecutive, prospective design. The end-point (mortality) was analysed according to the CH50, C3 or C4 levels at the time of protocol inclusion.

We analysed complement determinations in 46 patients with SS associated with HCV infection (35 women and 11 men, mean age 66.1 yr) and in 184 patients with cryoglobulinaemia associated with HCV infection (110 women and 74 men, mean age 56.2 yr). These were the control groups.

Laboratory studies

Complement measurement consisted of the determination of C3 and C4 levels by nephelometry (BNII nephelometer; Dade Behring, Manburg, Germany), and CH50 activity measured by Autokit CH50, a commercial liposome immunoassay (LIA) in an automated analyser (Wako Chemicals, Neuss, Germany). Serum levels of C3, C4 and CH50 were determined on serum samples frozen immediately after extraction at -20°C and subsequently stored at -80°C . Normal values are 0.82–1.87 g/l for C3, 0.11–0.45 g/l for C4 and 34–71 U/ml for CH50. The lowest detectable levels were 0.17 g/l for C3, 0.02 g/l for C4 and 9 U/l for CH50. Hypocomplementaemia was defined as a low C3 level (C3 <0.82 g/l), a low C4 level (C4 <0.11 g/l) and/or low CH50 activity (CH50 <34 U/ml) in at least two different determinations. Other immunological tests included antinuclear antibodies (ANA; indirect immunofluorescence using mouse liver and Hep-2 cells as substrate) and precipitating antibodies to extractable nuclear antigens (ENA), including Ro/SS-A, La/SS-B, U1-snRNP and Sm (enzyme-linked immunoassay). Rheumatoid factor (RF) was detected by nephelometry. Serum cryoglobulins were determined as described previously [11].

Statistical analysis

We used conventional χ^2 and Fisher's exact tests to analyse qualitative differences. For comparison of quantitative parameters, Student's *t*-test was used in large samples of similar variance, and the non-parametric Mann-Whitney *U* test for small samples. A value of $P < 0.05$ indicated statistical significance. When several independent variables appeared to have statistical significance in the univariate analysis, a logistic regression test was performed for the multivariate analysis. Survival probabilities were calculated according to the Kaplan-Meier lifetime analysis method. The statistical analysis was performed by means of the SPSS program (SPSS, Chicago, IL, USA).

The design of this study conformed to the ethical standards currently applied in Spain. Informed consent was obtained from each participant.

Results

Prevalence of hypocomplementaemia

Hypocomplementaemia was detected in 81 (24%) of patients with primary SS (Table 1), low CH50 being detected in 51 (15%), low

TABLE 1. Epidemiological profile and prevalences of hypocomplementaemia, low C3, low C4 and unquantifiable complement levels in 566 patients

	Primary SS	SS-HCV	HCV-cryoglobulinaemia
Number of patients	336	46	184
Sex (female)	313	35	110
Mean age (yr)	58.5	66.1	56.2
Hypocomplementaemia	81 (24%)	35 (76%)	143 (78%)
Low CH50 activity	51 (15%)	31 (67%)	126 (68%)
Low C3 values	42 (12%)	16 (35%)	75 (41%)
Low C4 values	39 (12%)	22 (48%)	85 (46%)
Unquantifiable complement levels ^a	2/81 (2%)	9/35 (26%)	4/143 (3%)

^aPersistent, unquantifiable levels of C4 or absent CH50 activity.

C3 values in 42 (12%) and low C4 values in 39 (12%). A small number of patients with primary SS had persistent, unquantifiable complement levels; two (0.6%) patients presented persistent C4 levels <0.07 g/l, suggesting a possible homozygous C4 deficiency.

SS-HCV patients presented a higher frequency of hypocomplementaemia than patients with primary SS (76 vs 24%, $P < 0.001$). Hypocomplementaemia was detected in 35 patients with HCV-related SS: low CH50 in 31 (67%), low C3 values in 16 (35%) and low C4 values in 22 (48%). Nine (20%) of these patients had persistent, unquantifiable complement levels: eight presented a possible homozygous C4 deficiency, with persistent C4 levels <0.07 g/l, while another patient had repeated CH50 measurements of 0 U/ml, suggesting a possible homozygous deficiency of some terminal component (C5–C9).

Hypocomplementaemia was detected in 143 (78%) of the 184 patients with HCV-related cryoglobulinaemia, low CH50 values being detected in 126 (68%) patients, low C3 values in 75 (41%) and low C4 values in 85 (46%). A small number of patients with HCV-related cryoglobulinaemia had persistent, unquantifiable complement levels: two presented a possible homozygous C4 deficiency, with persistent C4 levels <0.07 g/l, while two other patients had repeated CH50 measurements of 0 U/ml, suggesting a possible homozygous deficiency of some terminal component (C5–C9).

Clinical and immunological associations

We analysed the correlation of C3, C4 and CH50 levels with clinical and immunological features of primary SS (Table 2).

Compared with patients with normal CH50 values, those with CH50 <34 U/ml showed a higher prevalence of parotidomegaly (31 vs 17%, $P = 0.032$), pulmonary involvement (18 vs 8%, $P = 0.04$), cutaneous vasculitis (27 vs 7%, $P < 0.001$), positive ANA (98 vs 81%, $P = 0.001$), cryoglobulins (25 vs 5%, $P < 0.001$) and lymphoma (10 vs 1%, $P = 0.005$) in the univariate analysis, although only cutaneous vasculitis and cryoglobulins were significant independent variables in the multivariate analysis.

In comparison with patients with normal C4 levels, those with low C4 levels showed a higher prevalence of lymphadenopathy (18 vs 5%, $P = 0.01$), peripheral neuropathy (20 vs 5%, $P = 0.003$), cutaneous vasculitis (31 vs 8%, $P < 0.001$), positive ANA (97 vs 82%, $P = 0.01$), RF (60 vs 34%, $P = 0.002$), cryoglobulins (35 vs 4%, $P < 0.001$) and lymphoma (10 vs 2%, $P = 0.013$) in the univariate analysis, although only peripheral neuropathy, cutaneous vasculitis, RF, cryoglobulins and lymphoma were significant independent variables in the multivariate analysis.

With respect to C3 levels, patients with low C3 levels showed a higher prevalence of lymphadenopathy (21 vs 5%, $P = 0.001$),

TABLE 2. Clinical and immunological manifestations of primary SS in patients with low CH50 activity, low C3 and low C4 levels compared with those with normal complement determinations

	Normal CH50 (n=285)	Low CH50 (n=51)	P
Parotidomegaly	49 (17%)	16 (31%)	0.032
Pulmonary involvement	23 (8%)	9 (18%)	0.04
Cutaneous vasculitis	21 (7%)	14 (27%)	<0.001 ^a
ANA	229 (81%)	50 (98%)	0.001
Cryoglobulins	11/225 (5%)	10/40 (25%)	<0.001 ^a
Lymphoma	4 (1%)	5 (10%)	0.005

	Normal C3 levels (n=294)	Low C3 levels (n=42)	P
Lymphadenopathy	14 (5%)	9 (21%)	0.001 ^a
Articular involvement	95 (32%)	25 (59%)	0.001 ^a
Lymphoma	5 (2%)	4 (10%)	0.017

	Normal C4 levels (n=297)	Low C4 levels (n=39)	P
Lymphadenopathy	16 (5%)	7 (18%)	0.01
Peripheral neuropathy	16 (5%)	8 (20%)	0.003 ^a
Cutaneous vasculitis	23 (8%)	12 (31%)	<0.001 ^a
ANA	241 (81%)	38 (97%)	0.01
RF	96/284 (34%)	23/38 (60%)	0.002 ^a
Cryoglobulins	10/234 (4%)	11/31 (35%)	<0.001 ^a
Lymphoma	5 (2%)	4 (10%)	0.013 ^a

^aIndependent variables in the multivariate analysis.

articular involvement (59 vs 32%, $P=0.001$) and lymphoma (10 vs 2%, $P=0.017$) in the univariate analysis, although only lymphadenopathy and articular involvement were significant independent variables in the multivariate analysis.

Prospective analysis of mortality

The analysis of the 218 SS patients followed prospectively since 1994 showed a lower probability of survival in patients with hypocomplementaemia at protocol entry (73.6 vs 92.1% in those with normal complement values, log rank = 0.0005) (Fig. 1a). This lower probability of survival was also observed in patients with low C3 values (75 vs 89.5%, log rank = 0.0357), low C4 values (66.7 vs 90.6%, log rank = 0.0002) and low CH50 activity (68.6 vs 91.2%, log rank = 0.0004) (Fig. 1b, c and d respectively).

Discussion

This study analysed the prevalence and clinical significance of routine C3, C4 and CH50 determinations during the follow-up of 382 patients diagnosed with SS in our department. The prevalence of hypocomplementaemia was three times greater in HCV-associated SS than in primary SS. In patients with primary SS, hypocomplementaemia was found in 24% of patients, a similar prevalence to that observed in previous studies [7–9, 12], although the prevalence of low C3 or C4 levels varied according to the study. Skopouli *et al.* [7] detected low C3 levels in 4 (2%) and low C4 levels in 44 (17%) of 261 Greek patients, while Ioannidis *et al.* [8] found low C3 in 17 (3%) and low C4 in 122 (20%) of 601 Greek patients in a multicentre study. Recently, Theander *et al.* [9] described low C3 levels in 98 (25%) and low C4 levels in 105 (27%) out of 386 Swedish patients. These differences may be related to the different classification criteria used, the cut-off levels of the complement assays used or differences in the study design.

The role of hypocomplementaemia in the clinical expression of primary SS has been little analysed, previous studies describing an

association with neurological [13] or renal [14] involvement. In this study, hypocomplementaemia was closely associated with systemic expression of SS and outcomes. We found a significant association between low complement levels and systemic SS features, including both extraglandular features (fever, articular involvement, cutaneous vasculitis and peripheral neuropathy) and immunological markers (cryoglobulinaemia, RF). These features are typical of the clinical and immunological expression of cryoglobulinaemic vasculitis, suggesting an important role for cryoglobulinaemia in the systemic expression of SS in patients with hypocomplementaemia. Cryoglobulinaemia and hypocomplementaemia are closely related immunological markers, which both suggest systemic involvement in patients with primary SS.

Hypocomplementaemia was also closely associated with the two main adverse outcomes of primary SS (lymphoma development and death). We found that lymphoma was associated with low C3, C4 and CH50 levels in the univariate analysis, although only low C4 levels were an independent significant variable in the multivariate analysis. This close association was also described in a recent multicentre study by Ioannidis *et al.* [8], who found a higher risk of lymphoproliferation in prevalent cases than in incident cases, and also that low C4 levels were an independent predictor of lymphoproliferation in the multivariate model. In another recent study, Theander *et al.* [9] found that patients with low C4 levels had an increased cause-specific standardized mortality ratio for lymphoproliferative disease and an increased hazard ratio for death compared with patients with normal C4 levels. This close association between hypocomplementaemia and lymphoma might be directly related to the concomitant presence of cryoglobulinaemia. Tzioufas *et al.* [15] were the first to demonstrate that mixed cryoglobulinaemia was a predictive laboratory factor for lymphoma development in SS. However, the studies by Ioannidis *et al.* and Theander *et al.* on mortality in primary SS patients did not analyse cryoglobulinaemia at protocol entry [8, 9]. Prospective studies including both markers are needed to define their joint or independent value as predictive factors for lymphoma development in patients with primary SS.

In addition, we found that low complement levels are prospectively associated with a higher risk of mortality in patients with primary SS. This confirms the results of Ioannidis *et al.* [8], who showed that low C4 levels were an independent predictor of mortality, and Theander *et al.* [9], who described a similar association with low C3 and C4 levels. In our study, we found an additional association between mortality and low CH50 activity and hypocomplementaemia, although the closest statistical association with mortality was found in patients with low C4 levels. Ioannidis *et al.* [8] proposed two types of SS according to the risk of unfavourable outcome: a low C4 level at diagnosis and palpable purpura were indicative of SS type I, which was associated with unfavourable outcome, although, as we suggest above, the predictive role of hypocomplementaemia was closely related to the concomitant presence of cryoglobulinaemia. Hypocomplementaemia and cryoglobulinaemia may be the main immunological markers that differentiate type I (high-risk) from type II (low-risk) primary SS [8], type I patients showing a higher frequency of both clinical (purpura, neuropathy, arthritis) and immunological (hypocomplementaemia, RF) cryoglobulinaemia-related features.

Patients with SS associated with HCV infection had a prevalence of hypocomplementaemia three-fold higher than patients with primary SS, although this prevalence was very similar to that found in patients with HCV-related cryoglobulinaemia. This suggests a key role for HCV as an inducer of complement activation in SS-HCV patients. HCV patients (especially those with cryoglobulinaemia) showed a higher frequency of hypocomplementaemia and RF [16], due to the continuous stimulation of the immune system by HCV, which leads to the production of circulating immune complexes with RF activity and complement activation. Recently, we reported the important contribution of

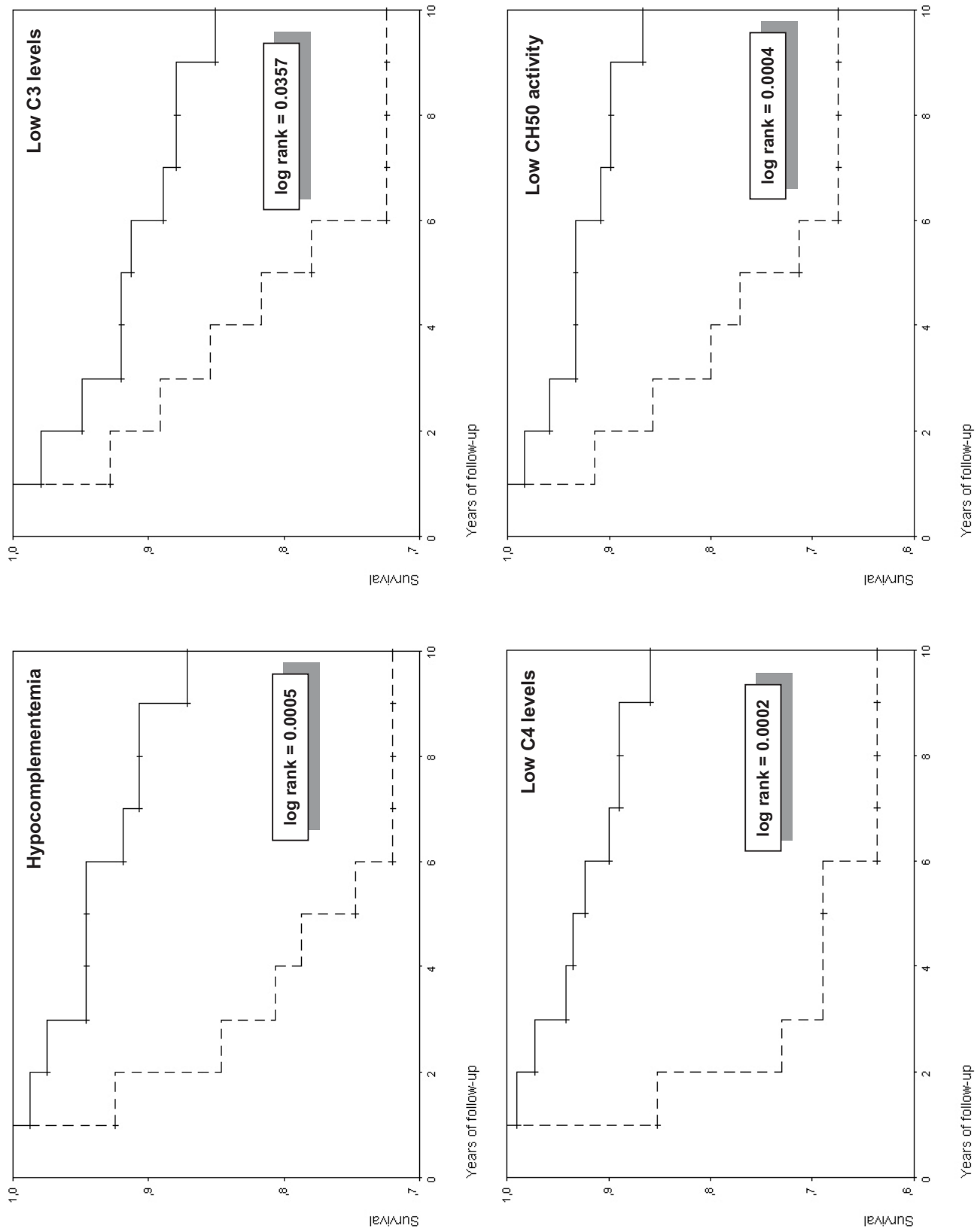


FIG. 1. Kaplan–Meier plots for the risk of death in 218 patients with primary SS followed prospectively since 1994, according to the following complement values at the beginning of the protocol study. (a) Hypocomplementaemia (yes vs no); (b) C3 values (low vs normal); (c) C4 values (low vs normal); (d) CH50 values (low vs normal).

cryoglobulinaemia to the extraglandular features of SS-HCV [17] in addition to its predominant role in the immunological pattern of these patients, due to its close association with hypocomplementaemia (present in 71% of the SS-HCV-cryoglobulinaemia patients) and RF (present in 68% of these patients). The RF activity due to HCV-related cryoglobulinaemia has additional clinical significance, being a criterion for the fulfilment of the 1993 European criteria for SS diagnosis. Thus, we may conclude that the immunological marker that most strongly defines the pattern of immunological expression of SS associated with HCV is cryoglobulinaemia, and this may explain the presence of RF and low complement levels in the majority of SS-HCV cryoglobulinaemic patients.

Persistent, repeated, unquantifiable complement levels were infrequently observed in patients with primary SS, suggesting that acquired hypocomplementaemia seems to be the main cause of low complement values in the majority of patients. There were two (0.6%) out of 336 patients with a possible homozygous C4 deficiency, with persistent C4 levels < 0.07 g/l. The existence of possible inherited complement deficiencies in primary SS has been very little studied [18], isolated cases also being reported [19, 20]. In patients with HCV infection, there are only two studies describing a familial C4 deficiency in patients with essential cryoglobulinaemia [21, 22] before the isolation of HCV. An interesting result was that nearly 20% of our SS-HCV patients had persistent, repeated, unquantifiable complement levels, in contrast to fewer than 1% of patients with HCV-related cryoglobulinaemia. This suggests inherited complement deficiencies in a substantial percentage of patients and might contribute to the development of SS in these HCV patients. A possible role of the complement system in the immune response to HCV infection has recently been suggested by Meyer *et al.* [23]. Thus, it may be hypothesized that HCV patients carrying an inherited complement deficiency are probably at higher risk of developing autoimmune diseases. Nevertheless, the existence of inherited deficiencies in our hypocomplementaemic patients cannot be confirmed without a genetic study. In addition, the inherited nature of these defects needs to be confirmed by family studies demonstrating either homozygous and/or heterozygous defects.

In conclusion, hypocomplementaemia is closely associated with systemic expression and adverse outcomes (lymphoma development and death) in patients with primary SS. Patients with SS associated with HCV infection had a prevalence of hypocomplementaemia three-fold higher than patients with primary SS and, interestingly, a higher percentage of these patients had persistent, repeated unquantifiable complement levels, suggesting a possible inherited complement deficiency. Our results support the inclusion of complement determination at diagnosis as a predictor of the outcome of patients with primary SS, and its routine determination in the clinical follow-up.

<i>Rheumatology</i>	Key messages
	<ul style="list-style-type: none"> • Hypocomplementaemia is associated with systemic expression, lymphoma and death in patients with primary SS. • The clinical follow-up of primary SS should include routine complement determination.

Acknowledgements

The authors wish to thank Sonia Segura, Teresa Campoamor, Gonzalo Salvador and Juan Camilo Botero for their

contribution to the work. We also thank David Buss for his editorial assistance.

The authors have declared no conflicts of interest.

References

1. Daniels TE, Fox PC. Salivary and oral components of Sjogren's syndrome. *Rheum Dis Clin North Am* 1992;18:571-89.
2. Moutsopoulos HM. Sjogren's syndrome: autoimmune epithelitis. *Clin Immunol Immunopathol* 1994;72:162-5.
3. Garcia-Carrasco M, Ramos-Casals M, Rosas J *et al.* Primary Sjogren syndrome: clinical and immunologic disease patterns in a cohort of 400 patients. *Medicine (Baltimore)* 2002;81:270-80.
4. Ramos-Casals M, Font J, Garcia-Carrasco M *et al.* Primary Sjogren syndrome: hematologic patterns of disease expression. *Medicine (Baltimore)* 2002;81:281-92.
5. Giclas PC. Complement, immune complexes and cryoglobulin. Introduction. In: Rose NR, Conway E, Folds JD, Clifford Lane H, Nakamura RM, eds. *Manual of clinical laboratory immunology*. Washington, DC: ASM Press, 1997:179-80.
6. Cervera R, Khamashta MA, Font J *et al.* Systemic lupus erythematosus: clinical and immunologic patterns of disease expression in a cohort of 1,000 patients. The European Working Party on Systemic Lupus Erythematosus. *Medicine (Baltimore)* 1993;72:113-24.
7. Skopouli FN, Dafni U, Ioannidis JP, Moutsopoulos HM. Clinical evolution, and morbidity and mortality of primary Sjogren's syndrome. *Semin Arthritis Rheum* 2000;29:296-304.
8. 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.
9. Theander E, Manthorpe R, Jacobsson LT. Mortality and causes of death in primary Sjogren's syndrome: a prospective cohort study. *Arthritis Rheum.* 2004;50:1262-9.
10. Vitali C, Bombardieri S, Moutsopoulos HM *et al.* Preliminary criteria for the classification of Sjogren's syndrome. 11. *Arthritis Rheum* 1993; 36:340-7.
11. Trejo O, Ramos-Casals M, Garcia-Carrasco M *et al.* Cryoglobulinemia: study of etiologic factors and clinical and immunologic features in 443 patients from a single center. *Medicine (Baltimore)* 2001;80:252-62.
12. Lindgren S, Hansen B, Sjoholm AG, Manthorpe R. Complement activation in patients with primary Sjogren's syndrome: an indicator of systemic disease. *Autoimmunity* 1993;16:297-300.
13. Alexander EL, Provost TT, Sanders ME, Frank MM, Joiner KA. Serum complement activation in central nervous system disease in Sjogren's syndrome. *Am J Med.* 1988;85:513-8.
14. Goules A, Masouridi S, Tzioufas AG, Ioannidis JP, Skopouli FN, Moutsopoulos HM. Clinically significant and biopsy-documented renal involvement in primary Sjogren syndrome. *Medicine (Baltimore)* 2000;79:241-9.
15. 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 Sjogren's syndrome. *Arthritis Rheum* 1996; 39:767-72.
16. Cacoub P, Renou C, Rosenthal E *et al.* Extrahepatic manifestations associated with hepatitis C virus infection. A prospective multicenter study of 321 patients. *Medicine (Baltimore)* 2000;79: 47-56.
17. Ramos-Casals M, Loustaud-Ratti V, De Vita S *et al.* Sjogren syndrome associated to hepatitis C virus: a multicenter analysis of 137 cases. *Medicine (Baltimore)* 2005 (in press).
18. Moriuchi J, Ichikawa Y, Takaya M *et al.* Association of the complement allele C4AQ0 with primary Sjogren's syndrome in Japanese patients. *Arthritis Rheum.* 1991;34:224-7.

19. Suzuki Y, Hinoshita F, Yokoyama K *et al.* Association of Sjogren's syndrome with hereditary angioneurotic edema: report of a case. *Clin Immunol Immunopathol* 1997;84:95-7.
20. Schoonbrood TH, Hannema A, Fijen CA, Markusse HM, Swaak AJ. C5 deficiency in a patient with primary Sjogren's syndrome. *J Rheumatol* 1995;22:1389-90.
21. Berliner S, Weinberger A, Zamir R, Hazaz B, Pinkhas J. Familial cryoglobulinemia and C4 deficiency. *Scand J Rheumatol* 1984;13:151-4.
22. Batlle Fondrodona J, Cordero Sanchez M, Martinez Lopez de Letona J, Lopez Borrascas A. Familial Sjogren's syndrome, pseudolymphoma and selective C4 deficiency associated with cryoglobulinemia. *Rev Clin Esp* 1980;158:321-5.
23. Meyer K, Basu A, Prysiecki CT *et al.* Complement-mediated enhancement of antibody function for neutralization of pseudotype virus containing hepatitis C virus E2 chimeric glycoprotein. *J Virol* 2002;76:2150-8.

Predictors of morbidity and mortality in patients with primary Sjögren's syndrome

A prospective cohort study

PILAR BRITO-ZERÓN, M.D.¹, MANUEL RAMOS-CASALS M.D., PH.D¹., ALBERT BOVE, MD, PHD¹, ALFONSO VARGAS, M.D.¹, JUAN SENTÍS, M.D., PH.D²., RICARD CERVERA M.D., PH.D¹., MIGUEL INGELMO MD, PHD¹ AND JOSEP FONT, M.D., PH.D, F.R.C.P.¹.

From Department of Autoimmune Diseases¹ and Statistic Unit², Department of Public Health, Department of Medicine, School of Medicine, University of Barcelona, Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Hospital Clínic, Barcelona, Spain

Address reprint requests to:

Dr. Manuel Ramos-Casals, Servei de Malalties Autoimmunes, Hospital Clínic, C/Villarroel, 170, 08036-Barcelona, Spain. Phone: 34-93-2275774. FAX: 34-93-2275774. e-mail: mramos@clinic.ub.es

SHORT RUNNING HEAD: Morbidity and mortality in primary Sjögren's syndrome.

ABSTRACT

OBJECTIVE

To identify features present at the time of diagnosis of primary SS that are possible predictors of morbidity and mortality in a large cohort of Spanish patients.

METHODS

We included 275 patients diagnosed with primary SS in our Department between 1985 and 2002. Diagnosis of primary SS was based on fulfillment of the 1993 European criteria (13). The mean follow up time was 96.87 months (range, 4 – 268).

RESULTS

Of the 275 pSS patients studied, 94% were women and 6% men, with a mean age at the time of diagnosis of 57.16 years. We did not find any predictive factors for extraglandular involvement in our cohort of pSS patients. After a mean follow-up period of 4.6 years, 27 (10%) patients developed neoplasia, 14 (52%) of them developed a hematological neoplasia. The predictors of lymphoma development in pSS patients were parotid scintigraphy grades III/IV (HR 4.38, $p= 0.038$), low C3 levels (HR 9.23, $p= 0.010$) and low CH50 levels (HR 7.07, $p= 0.017$). During follow-up, 23 (8%) patients died. The predictors of mortality were age at diagnosis (HR 1.07, $p< 0.001$), male gender (HR 3.86, $p= 0.008$), parotid scintigraphy grade III/IV (HR 4.75, $p=0.04$) low C3 levels (HR 3.48, $p= 0.05$), low C4 levels (HR 3.44, $p= 0.021$), low CH50 levels (HR 3.86, $p=0.003$) and cryoglobulins (HR 4.14, $p=0.016$).

CONCLUSION

In our study we found that parotid scintigraphy grade III/IV and immunological parameters such as hypocomplementemia and cryoglobulinemia at the moment of diagnosis were predictors of bad prognosis during follow-up, closely associated with the development of lymphoma and high risk of mortality. Age at diagnosis and male gender were also predictors of mortality in our cohort of patients with pSS.

INTRODUCTION

Sjögren syndrome (SS) is a systemic autoimmune disease that presents with sicca symptomatology of the main mucosa 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 (2,3). 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, hypergammaglobulinemia, high ESR) and autoantibodies, of which ANA are the most frequently detected, anti-Ro/SS-A the most specific, and cryoglobulins and hypocomplementemia the main prognostic markers (4).

Other systemic and rheumatic autoimmune diseases such as rheumatoid arthritis (RA) (5), systemic lupus erythematosus (SLE) (6) and systemic sclerosis (7) have been shown to be associated with increased mortality, especially with cardiovascular death. Few studies have investigated the natural history of primary SS, a disease that is similar to SLE in some characteristics such as autoantibody production, but different in other respects such as the frequency of severe organ involvement (infrequent in SS).

The aim of the present study was to identify features present at the time of diagnosis of primary SS that are possible predictors of morbidity (development of extraglandular involvement or lymphoma) or mortality in a large cohort of Spanish patients.

PATIENTS AND METHODS

Study cohort and observation time

The study cohort included all patients diagnosed with primary SS in our Department between 1985 and 2002. Diagnosis of primary SS was based on fulfillment of the 1993 European criteria (8). In patients included before 1993, a retrospective reevaluation was performed in order to ensure the fulfillment of the European criteria. Exclusion criteria used were chronic viral infections, previous lymphoproliferative processes and associated systemic autoimmune diseases. We also excluded patients with a previous well established diagnosis of primary SS referred to our Hospital for a second opinion that were not further followed in our Department by the medical staff (MRC, RC, JF).

All patients were consecutively registered at the time of criteria fulfillment (objectivated by the medical staff) and thereafter followed up prospectively and seen regularly at intervals of 6-12 months. Clinical and laboratory data were collected and computerized. The majority of the patients lived in Catalonia, but 9% were referred from other parts of the country. The individual observation time for every patient was from the time of fulfillment of the 1993 classification criteria until death, emigration, or last visit to the hospital.

Extraglandular involvement was defined as the presence of at least one of the following features, that were defined as previously described (9,10): nonerosive arthritis, Raynaud's phenomenon, lung involvement (pulmonary alveolitis/fibrosis), nephropathy (interstitial nephritis or glomerulonephritis), peripheral neuropathy, vasculitis, or CNS involvement.

Immunological parameters

Immunologic tests included antinuclear antibodies (ANA) determined by indirect immunofluorescence using triple tissue cryostat sections (liver-stomach-kidney) and Hep-2 cells as substrate (Euroimmun), precipitating antibodies to the extractable nuclear antigens Ro/SS-A and La/SS-B detected by ELISA (Captia, Trinity Biotech, Ireland) and rheumatoid factor (RF) detected by nephelometry. Serum cryoglobulins were determined as previously described (15). Complement measurement consists in the determination of the C3 and C4 levels by nephelometry (Behring BNII nephelometer).

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 standard error of the mean (SEM). A two-tailed value of $p < 0.05$ was taken to indicate statistical significance.

As possible predictor variables at the time of SS diagnosis we included epidemiological (gender and age at SS diagnosis), clinical (previous history or presence at the time of diagnosis of parotidomegaly or extraglandular involvement to the SS diagnosis) scintigraphy (grade of involvement according to the Schall technique), histological (salivary gland biopsy results) and immunological data (antinuclear antibodies, anti-Ro/SS-A, anti-La/SS-B, rheumatoid factor, cryoglobulins, C3, C4, CH50 levels and serum immunoelectrophoresis). The outcome variables were development of extraglandular features, development of neoplasia and vital status at the end of the observation period. Survival probabilities were calculated according to the Kaplan-Meier lifetime analysis method (11,12). The statistical analysis was performed with the SPSS program (SPSS, Chicago, IL).

RESULTS

1. BASELINE CHARACTERISTICS AT SS DIAGNOSIS

We studied 275 patients, of whom 258 (94%) were women and 17 (6%) men with a mean age at the onset of sicca symptoms of 54.76 ± 14.20 years (range, 15 - 87) and a mean age at the time of diagnosis of 57.16 ± 14.19 years (range, 15 - 88). The main clinical and immunological features are summarized in Table 1. Two hundred and seventy one (99%) patients presented xerostomia, 275 (100%) xerophthalmia and 37 (13.5%) parotidomegaly. Moreover, 247/264 (94%) were positive (according to the 1993 European criteria –55-) for ocular diagnostic tests (Schirmer's test and/or rose Bengal staining). Parotid scintigraphy was positive in 145/229 (63%) patients and salivary gland biopsy showed lymphocytic infiltrates (grade 3 or 4) in 92/118 (78%) patients. Seventy six patients (28%) presented extraglandular involvement (either previous or at the time of SS diagnosis). The main extraglandular features were arthritis in 23 (8%) patients, Raynaud's phenomenon in 23 (8%), pulmonary involvement in 19 (7%), peripheral neuropathy in 15 (5%), vasculitis in 13 (5%) and renal involvement in 1 patient. The main immunologic features were ANA in 203/273 (74%) patients, RF in 101/269 (38%), anti-Ro/SS-A in 87/270 (32%), anti-La/SS-B in 54/269 (20%), low CH50 in 34/247 (14%), low C4 levels in 26/239 (11%), low C3 levels in 15/239 (6%), positive serum IEF in 12/66 (18%) and cryoglobulinemia in 14/203 (7%).

2. FOLLOW-UP

The observation time ranged from 4 months to 268 months. The mean followup time was 96.87 months. Seventy two percent of the patients were followed up for ≥ 5 years.

Fifty-four of the 275 study patients (20%) were lost to followup. Only 13 of these patients had been followed up for at least 12 months; the other 41 patients had a mean follow up of 73 months (range, 17 – 250).

3. DEVELOPMENT OF EXTRAGLANDULAR FEATURES

Eleven (4%) patients who did not have extraglandular involvement at the time of diagnosis developed new extraglandular features during the follow-up. Forty two (15%) patients with extraglandular involvement at diagnosis persisted with extraglandular features. The main features that appeared or persisted from diagnosis to follow-up were pulmonary involvement in 25 (9%), peripheral nervous system involvement in 18 (7%), articular involvement in 13 (5%), vasculitis in 11 (4%), Raynaud in 8 (3%), central nervous system involvement in 4, renal involvement in 2 and pancreas involvement in 1 patient.

When we analyzed the hazard ratio and 95% CI for each predictive factor for the development of extraglandular involvement, we found that the presence of extraglandular manifestations at diagnosis (HR 1.53, CI 95% 0.94 – 2.50; p=0.089), parotid scintigraphy grade III-IV (HR 1.77, CI 95%, 0.97 – 3.24; p=0.062), RF (HR 1.56, CI 95% 0.96 – 2.52; p=0.071) and low C4 levels (HR 1.87, CI 95% 0.94 – 3.69; p=0.074) were associated with a higher risk of development of extraglandular manifestations, although the difference were not statistically significant (Table 2).

4. DEVELOPMENT OF NEOPLASIA

After pSS diagnosis, 27 (10%) patients developed neoplasia after a mean follow-up period of 4.6 years (range 6 - 19): 13 (48%) patients developed non-hematological neoplasia [5 (2%) breast cancer, 3 (1%) lung cancer, 2 prostate cancer, 2 skin cancer, 1

brain tumor, 1 thyroid cancer, 1 cervix carcinoma, 1 carcinoid intestinal tumor] and 14 (52%) patients developed hematological neoplasia. Four (15%) patients had more than one neoplasia: 1 patient had two types of lung cancer (bronchioloalveolar and adenocarcinoma), 1 patient had breast cancer and NHL, another patient had prostate cancer and NHL and another had prostate cancer and myelodysplastic syndrome.

Of the 14 (5%) patients who developed lymphoproliferative diseases, there were 10 women and 4 men with a mean age of 56.28 ± 17.56 years (range 27 to 75). The lymphoproliferative diseases were: 7 non-Hodgkin lymphomas (4 NHL MALT affecting the parotid glands and 1 the stomach and bone marrow, respectively; 2 giant cell lymphomas and 1 immunoblastic lymphoma), 3 Hodgkin lymphomas, 2 myelodysplastic syndrome, 1 acute myeloid leukemia and 1 giant granular T cell leukemia.

When we analyzed the hazard ratio and 95% CI for each predictive factor for the development of B-cell lymphoma, we found that parotidomegaly (HR 4.38, CI 95% 1.09 – 17.70; $p= 0.038$), low C3 levels (HR 9.23, CI 95% 1.69 – 50.51; $p= 0.010$) and low CH50 levels (HR 7.07, CI 95% 1.42 – 35.10; $p= 0.017$) were predictors of lymphoma development in pSS patients (Table 3). Using the Kaplan Meier statistical analysis, we identified the following predictive factors for lymphoma development: parotidomegaly (log rank= 0.023), parotid scintigraphy grade III/IV (log rank= 0.043), low C3 levels (log rank= 0.002), low CH50 levels (log rank= 0.005) and positive serum IEF (log rank= 0.036) (Tabla 4). Kaplan Meier plots are showed in Figure 1.

5. MORTALITY

Twenty three (8%) patients died (18 women and 5 men) during follow-up. The main causes of death were infections in 8, pSS in 6 (3 pulmonary involvement and 3 intestinal

vasculitis), neoplasia in 6 (3 lymphomas and 3 non-hematological neoplasia) and other causes in 3 (2 post-surgery complications and 1 traumatism).

When we analyzed the hazard ratio and 95% CI for each predictive factor for death, we found that age at diagnosis (HR 1.07, CI 95% 1.03 – 1.12; $p < 0.001$), male gender (HR 3.86, CI 95% 1.42 – 10.48; $p = 0.008$), parotid scintigraphy grade III/IV (HR 4.75, CI 95% 1.08 – 20.99; $p = 0.04$) low C3 levels (HR 3.48, CI 95% 1.00 – 12.13; $p = 0.05$), low C4 levels (HR 3.44, CI 95% 1.21 – 9.78; $p = 0.021$), low CH50 levels (HR 3.86, CI 95% 1.60 – 9.32; $p = 0.003$) and cryoglobulins (HR 4.14, CI 95% 1.31 – 13.08; $p = 0.016$) were predictors of mortality in pSS patients (Table 5). Kaplan Meier statistical model identified the following predictive factors for death: male gender (log rank= 0.004), parotid scintigraphy grade III/IV (log rank= 0.023), low C3 levels (log rank= 0.037), low C4 levels (log rank= 0.014), low CH50 levels (log rank= 0.001) and cryoglobulins (log rank= 0.009) (Table 6). Kaplan Meier plots are shown in Figure 2.

DISCUSSION

The natural history of pSS is little known. However, in the last years, several studies in large cohort of patients have contributed to the knowledge of the evolution of the disease (13,14,15). The studies agree that although pSS is not a benign disease, it is characterized by a steady evolution of symptoms. The exceptions of the benign course are the development of extraglandular manifestations and the high incidence of lymphomas that overshadow the prognosis of patients with pSS.

Although sicca symptoms are the center of the clinical manifestations of patients with pSS, according to this study, nearly 28% of patients present extraglandular manifestations, although this prevalence may vary according to the different criteria currently used for the diagnosis of pSS. Up to date, there are not studies that have analyzed the possible role of the epidemiological, clinical and immunologic parameters that could influence the development of extraglandular manifestations in patients with pSS. In our study, we did not find a statistically significant risk factor epidemiological, clinical or immunological for the development of extraglandular manifestations. However we found a tendency of higher risk of development of extraglandular manifestations in patients with extraglandular manifestations at the moment of diagnosis of pSS than those without. Skopouli et al (15) described that patients with no extraglandular manifestations at diagnosis of pSS were unlikely to develop them during follow-up. Although not significant we found higher risk for the development of extraglandular manifestations in those with parotid scintigraphy grade III/IV and RF (+). In a previous study, our group found a close association of RF and extraglandular manifestations such as articular involvement, cutaneous vasculitis and positivity for anti-Ro/La and cryoglobulins. In some patients with pSS, the detection of RF could be associated with the presence of cryoglobulinemia, reflecting the RF activity of cryoglobulins (9). However, in our study, the prevalence of cryoglobulins was higher in

patients with extraglandular manifestations although it did not reach statistical significance.

In our cohort, 5% of patients with pSS developed a hematological neoplasia, a similar prevalence as that found in other studies in the literature (16-19). Although the development of hematological neoplasia represents the major complication of pSS, the predictors of its development have been little studied. The epidemiological factors as predictors of lymphoproliferation have been only analyzed in 2 studies. However, none of these found gender (14) or age (13) as predictors of lymphoma development in pSS patients. We also did not find statistical significance when we analyzed age and gender for the risk of lymphoproliferation. However, when we analyzed the immunological parameters, low levels of complement proved to be the predictive factors for the development of lymphoma, in particular low levels of C3 (HR, 9.23; $p=0.010$) and CH50 (HR, 7.07; $p=0.017$). We previously found that hypocomplementemia at expenses of C4, C3 and CH50 were more prevalent in patients who developed a lymphoproliferative disease (4). Skopouli et al (15) also found a higher risk of lymphoproliferation in patients with hypocomplementemia, in particular low levels of C4 in a longitudinal study with 261 pSS patients (HR, 7.5; $p=0.001$). A posterior study by this group (14) confirmed these results in a largest series of patients (723 patients) (HR, 3.11; $p=0.009$). Recently, Theander et al (13) also demonstrated that low levels of C4 (HR, 9.49; $p=0.006$) and low levels of C3 (HR, 6.18; $p=0.009$) were high risk factors for lymphoma development. In the present study as in others of the literature, we were unable to determine whether the low complement values predicting lymphoma was secondary to insufficient production or to increased consumption.

In our study the prevalence of mortality reached 8%, a similar prevalence found in a metaanalysis of the main studies of the literature (13%) (20-24). In our study, the main

causes of death in 275 patients with pSS were infections (35%), followed by neoplasia (26%). However in the methanalysis of the studies of the literature, cardiovascular disease was the most frequent cause of death (39%) (13,17,21,22) while infections only represented 9% overall. Although the prevalence of mortality in is nearly 10%, the life prognosis of patients with pSS does not differ from that of the general population. According to recent studies (13-15,17,20), the SMR in pSS is similar to the general population (0.71-2.07), independently from the pSS criteria used, and survivorship only increases in patients who present unfavorable prognosis factors (15) or when SS is associated with another autoimmune disease (21). The epidemiological unfavorable prognosis factors found in our study were age (HR, 1.07; $p < 0.001$) and male gender (HR, 3.86; $p = 0.008$). Two other studies have also found age as an unfavorable outcome in pSS patients (13,15). Both studies agree that age is a predictive factor of mortality with a hazard risk of 1.1. However, these studies did not find gender as a risk factor for mortality. We are the first group in analyzing the scintigraphy as a predictive factor for lymphoma. We found that patients with positive scintigraphy grade III/IV had statistically significant higher risk of mortality (HR, 4.75; $p = 0.040$) and lower survival (log rank=0.023). Due to its easy and unapainful technique, a positive scintigraphy grade III/IV could be used instead of a salivary gland biopsy. Two studies have analyzed a positive salivary gland biopsy as possible predictive factors for mortality. Ioannidis et al, did not find a positive lip biopsy as a statistically significant prognostic factor. However, Theander et al (13) found that pSS patients with a positive lip biopsy have 2.14 times more of risk of mortality. However in our study as in the study by Ioannidis et al, a positive lip biopsy did not represent a bad prognostic factor for mortality.

Within the immunological parameters, it seems that autoantibodies have little role as prognostic factors in mortality. In our study, we did not find a statistically significant

higher risk of mortality in pSS patients with higher prevalence of autoantibodies. However, Ioannidis et al (14) found that the presence of RF was a predictor of bad prognosis. According to our study, hypocomplementemia is the most important immunological factor associated to mortality. Patients with low levels of C3 (log rank= 0.037), C4 (log rank= 0.014) and CH50 (log rank= 0.001) had a significantly lower survival than those without hypocomplementemia. In a transversal study, we previously described a lower survival rates in patients with hypocomplementemia than patients with normal levels of complement (73.6% vs 92.1%; log rank=0.0005) (4). Skopouli et al (15) also found hypocomplementemia, in particular C4, as a bad prognostic factor (HR, 4.9; p=0.014) in patients with pSS. A posterior study by this group, confirmed low levels of C4 as a bad prognostic factor in pSS patients (HR, 4.39; p<0.001). Theander et al (13), found worse prognosis in patients with hypocomplementemia at expenses of low levels of C4 (HR, 2.70; p=0.009), C3 (HR, 2.68; p=0.007) and C3 and C4 levels at diagnosis of pSS (HR, 3.00; p=0.003). Therefore, according to these studies and ours, hypocomplementemia represents the immunological factor most implicated in the bad prognosis of pSS. We also prospectively analyzed the prognostic role of cryoglobulins in pSS patients. To our knowledge this is the first study to do so. We found a strong association of cryoglobulins with mortality in our cohort (HR, 4.14; p=0.016) (log rank=0.009), confirming our previous results in which we found that hypocomplementemia and cryoglobulinemia are closely related to each other (4) and that both are the main immunological prognostic factors in the survivorship of pSS.

In summary, parotid scintigraphy grade III/IV and positive immunological parameters such as hypocomplementemia and cryoglobulinemia at the moment of diagnosis are predictors of bad prognosis during follow-up, closely associated with the development of

lymphoma and high risk of mortality. Age at diagnosis and male gender are also predictors of mortality in our cohort of Spanish patients with pSS.

REFERENCES

1. Moutsopoulos HM. Sjögren's syndrome. In: Harrison's principles of internal medicine. 15th ed. New York: McGraw-Hill; 2001. p. 1947-8.
2. Moutsopoulos HM. Sjögren's syndrome: autoimmune epitheliitis. Clin Immunol Immunopathol 1994; 72: 161-5.
3. Greenspan JS, Path MRC, Daniels TE, Talal N, Sylvester RA. The histopathology of Sjögren's syndrome in labial salivary gland biopsies. Oral Surg 1974; 37: 217-29
4. Ramos-Casals, Brito-Zerón P, Yague J. Hypocomplementemia as an immunological marker of morbidity and mortality in patients with primary Sjögren syndrome. Rheumatology (Oxford) 2005;44:89-94.
5. Wolfe F, Mitchell DM, Sibley JT, Fries JF, Bloch DA, Williams CA, et al. The mortality of rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 1994; 37: 481-94.
6. Urowitz MB, Gladman DD, Abu-Shakra M, Farewell VT. Mortality studies in systemic lupus erythematosus: results from a single center. III. Improved survival over 24 years. J Rheumatol 1997; 24: 1061-5.
7. Jacobsen S, Halberg P, Ullman S. Mortality and causes of death of 344 Danish patients with systemic sclerosis (scleroderma). Br J Rheumatol 1998; 37: 750-5.
8. Vitali C, Bombardieri S, Moutsopoulos HM, Balestrieri G, Bencivelli W, Bernstein RM, et al, 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 1993; 36: 340-7.
9. Garcia-Carrasco M, Ramos-Casals M, Rosas J, et al. Primary Sjogren syndrome: clinical and immunologic disease patterns in a cohort of 400 patients. Medicine (Baltimore). 2002;81:270-80.

10. Ramos-Casals M, Font J, Garcia-Carrasco M, et al. Primary Sjögren syndrome: hematologic patterns of disease expresión. *Medicine (Baltimore)*. 2002;81:281-92.
11. Kaplan EL, Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observations. *J Am Stat Assoc* 1958; 53: 457-81.
12. Cox DR. Regression models and life tables. *J R Stat Soc* 1972; 34(series B): 187-220.
13. 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.
14. 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.
15. Skopouli FN, Dafni U, Ioannidis JPA, Moutsopoulos HM. Clinical evolution, and morbidity and mortality of primary Sjögren's syndrome. *Semin Arthritis Rheum* 2000; 29: 296-304.
16. Lazarus MN, Robinson D, Mak V, Moller H, Isenberg DA. Incidence of cancer in a cohort of patients with primary Sjogren's syndrome. *Rheumatology (Oxford)*. 2006; [Epub ahead of print]
17. 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;60:467-472.
18. Kauppi M, Pukkala E, Isomaki H. Elevated incidence of hematologic malignancies in patients with Sjögren's syndrome compared with patients with rheumatoid arthritis. *Cancer Causes Control* 1997;8:201-204.

19. Valesini G, Priori R, Bavoillot D et al. Differential risk of non-Hodgkin's lymphoma in Italian patients with primary Sjögren's syndrome. *J Rheumatol* 1997;24:2376-80.
20. Alamanos Y, Tsifetaki N, Voulgari PV, Venetsanopoulou AI, Siozos C, Dorsos AA. Epidemiology of primary Sjogren's syndrome in north-west Greece, 1982-2003. *Rheumatology (Oxford)*. 2006;45:187-91.
21. 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.
22. 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.
23. Kruize AA, Hené RJ, van der Heide A, Bodeutsch C, de Wilde PCM, van Bijsterveld OP, et al. Long-term followup of patients with Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum* 1996; 39: 297-303.
24. 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.

Table 1. Baseline characteristics of the study cohort at the time of diagnosis of primary SS

	Patients n (%)
Gender (females)	258 (94%)
Age at onset of sicca symptoms	54.75 ± 14.20
Age at diagnosis	57.16 ± 14.19
Xerostomia	271 (99%)
Xerophthalmia	275 (100%)
Parotidomegaly	37 (14%)
Extraglandular features	76 (28%)
Arthritis	23 (8%)
Raynaud's phenomenon	23 (8%)
Pulmonary involvement	19 (7%)
Peripheral neuropathy	15 (5%)
Vasculitis	13 (5%)
Renal involvement	1 (0.4%)
Positive ocular tests	247/264 (94%)
Positive scintigraphy	145/229 (63%)
Positive salivary gland biopsy	92/118 (78%)
Antinuclear antibodies	203/273 (74%)
Rheumatoid factor	101/269 (38%)
Ro/SS-A antibodies	87/270 (32%)
La/SS-B antibodies	54/269 (20%)
Low CH50 levels	34/247 (14%)
Low C4 levels	26/239 (11%)
Low C3 levels	15/239 (6%)
Cryoglobulins	14/203 (7%)
IEF+	12/66 (18%)

Table 2. Predictors of development of extraglandular features during the follow-up of 275 patients with pSS.

Features at diagnosis	Hazard ratio (CI 95%)	Bilateral p value
Age	1.01 (0.99-1.03)	0.187
Gender (male)	1.49 (0.64-3.48)	0.348
Parotidomegaly	1.12 (0.62-2.04)	0.705
Extraglandular involvement	1.53 (0.94-2.50)	0.089
Positive scintigraphy (III/IV)	1.77 (0.97-3.24)	0.062
Positive salivary gland biopsy	0.73 (0.34-1.57)	0.422
Antinuclear antibodies	1.62 (0.89-2.94)	0.104
Ro/SS-A antibodies	1.14 (0.69-1.88)	0.607
La/SS-B antibodies	1.02 (0.57-1.82)	0.955
Rheumatoid factor	1.56 (0.96-2.52)	0.071
Low C3 levels	1.19 (0.43-3.30)	0.732
Low C4 levels	1.87 (0.94-3.69)	0.074
Low CH50 levels	1.27 (0.66-2.44)	0.468
Cryoglobulins	1.69 (0.75-3.78)	0.204
IEF+	1.73 (0.61-4.93)	0.304

Table 3. Predictors of development of lymphoma during the follow-up of 275 patients with pSS.

Features at diagnosis	Hazard ratio (CI 95%)	Bilateral p value
Age	1.01 (0.96-1.07)	0.590
Gender (male)	4.06 (0.82-20.16)	0.086
Parotidomegaly	4.38 (1.09-17.70)	0.038
Extraglandular involvement	2.48 (0.62-9.93)	0.200
Positive scintigraphy (III/IV)	-	-
Positive salivary gland biopsy	-	-
Antinuclear antibodies	2.77 (0.34-22.54)	0.341
Ro/SS-A antibodies	2.02 (0.51-8.10)	0.318
La/SS-B antibodies	1.25 (0.25-6.21)	0.782
Rheumatoid factor	2.55 (0.61-10.66)	0.201
Low C3 levels	9.23 (1.69-50.51)	0.010
Low C4 levels	4.55 (0.83-24.85)	0.081
Low CH50 levels	7.07 (1.42-35.10)	0.017
Cryoglobulins	6.66 (0.60-73.51)	0.122
IEF+	-	-

Tabla 4. Predictors of B-cell lymphoma development according Kaplan Meier analysis (log rank statistic).

	Statistic	Significance
Parotidomegaly	5.15	0.023
Positive scintigraphy (III/IV)	4.11	0.043
Low C3 levels	4.84	0.002
Low CH50 levels	7.85	0.005
IEF+	4.42	0.036

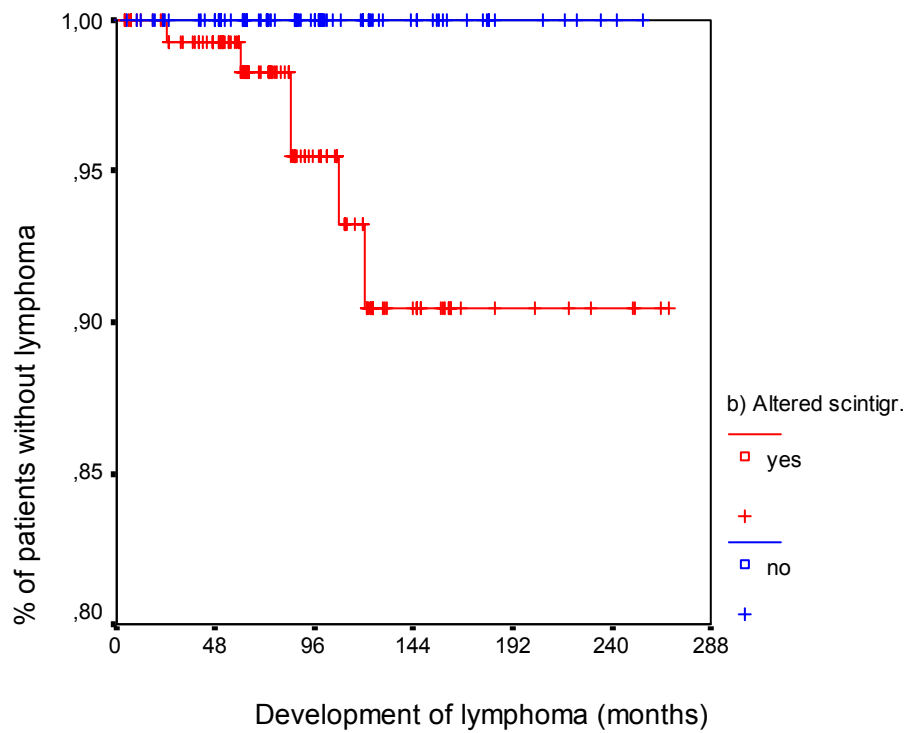
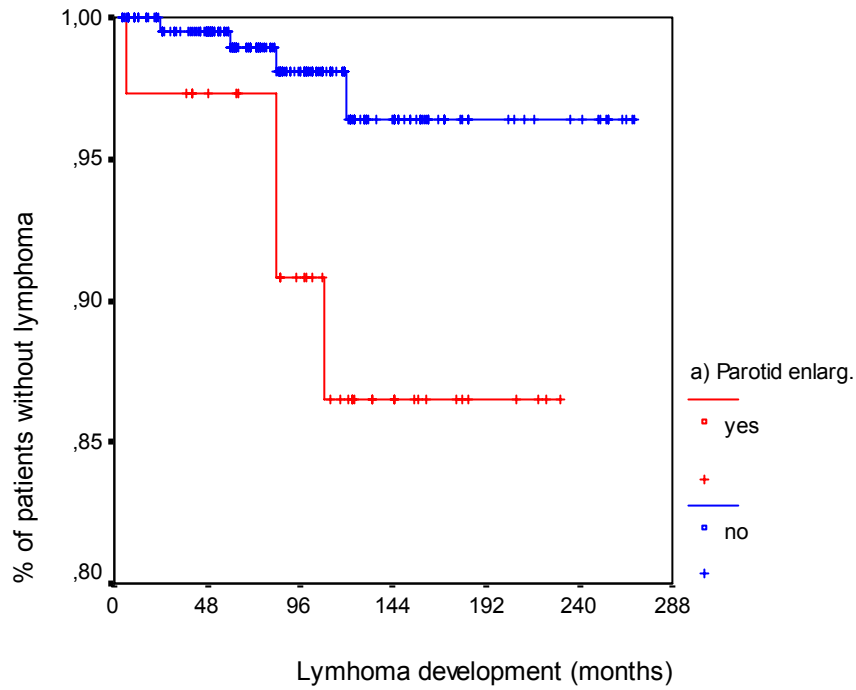
Table 5. Predictors of death during the follow-up of 275 patients with pSS.

Features at diagnosis	Hazard ratio (CI 95%)	Bilateral p value
Age	1.07 (1.03-1.12)	<0.001
Gender (male)	3.86 (1.42-10.48)	0.008
Parotidomegaly	1.56 (0.61-3.99)	0.354
Extraglandular involvement	1.24 (0.52-2.93)	0.628
Positive scintigraphy (III/IV)	4.75 (1.08-20.99)	0.040
Positive salivary gland biopsy	0.51 (0.13-2.07)	0.349
Antinuclear antibodies	0.70 (0.29-1.65)	0.416
Ro/SS-A antibodies	0.88 (0.36-2.14)	0.775
La/SS-B antibodies	1.08 (0.39-2.92)	0.885
Rheumatoid factor	1.16 (0.51-2.65)	0.725
Low C3 levels	3.48 (1.00-12.13)	0.050
Low C4 levels	3.44 (1.21-9.78)	0.021
Low CH50 levels	3.86 (1.60-9.32)	0.003
Cryoglobulins	4.14 (1.31-13.08)	0.016
IEF+	3.15 (0.70-14.12)	0.133

Tabla 6. Predictors of mortality according Kaplan Meier analysis (log rank statistic).

	Statistic	Significance
Gender (male)	8.17	0.004
Positive scintigraphy (III/IV)	5.15	0.023
Low C3 levels	4.35	0.037
Low C4 levels	6.05	0.014
Low CH50 levels	10.46	0.001
Cryoglobulins	6.90	0.009

Figure 1. Kaplan-Meier plots for the risk of development of lymphoma according to the presence at diagnosis of: a) Parotid enlargement, b) Altered parotid scintigraphy (grades III-IV), c) Low C3 levels and d) Low CH50 levels.



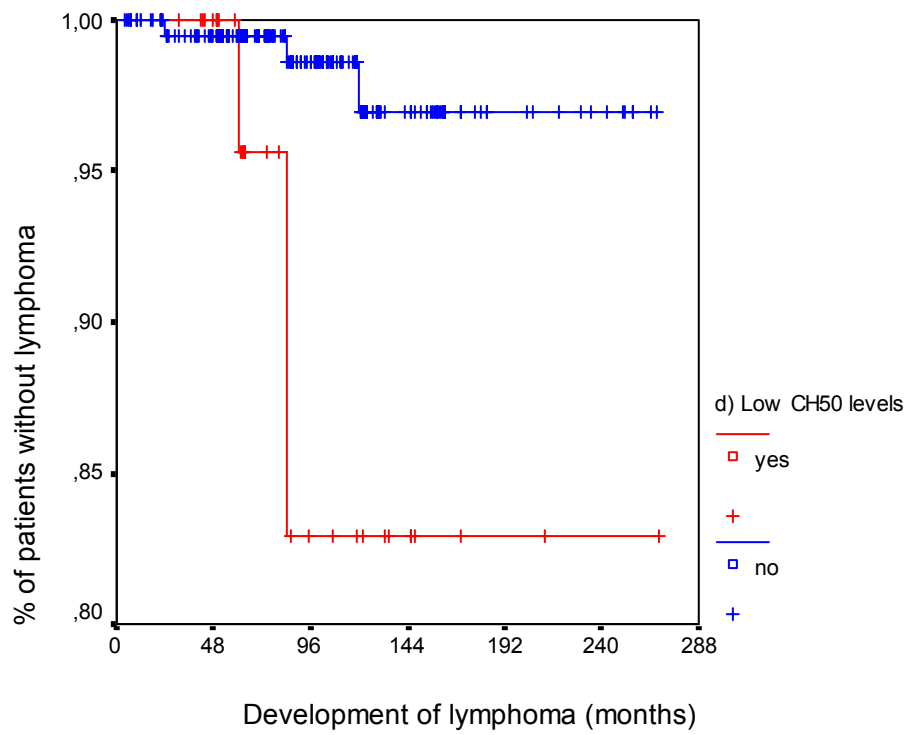
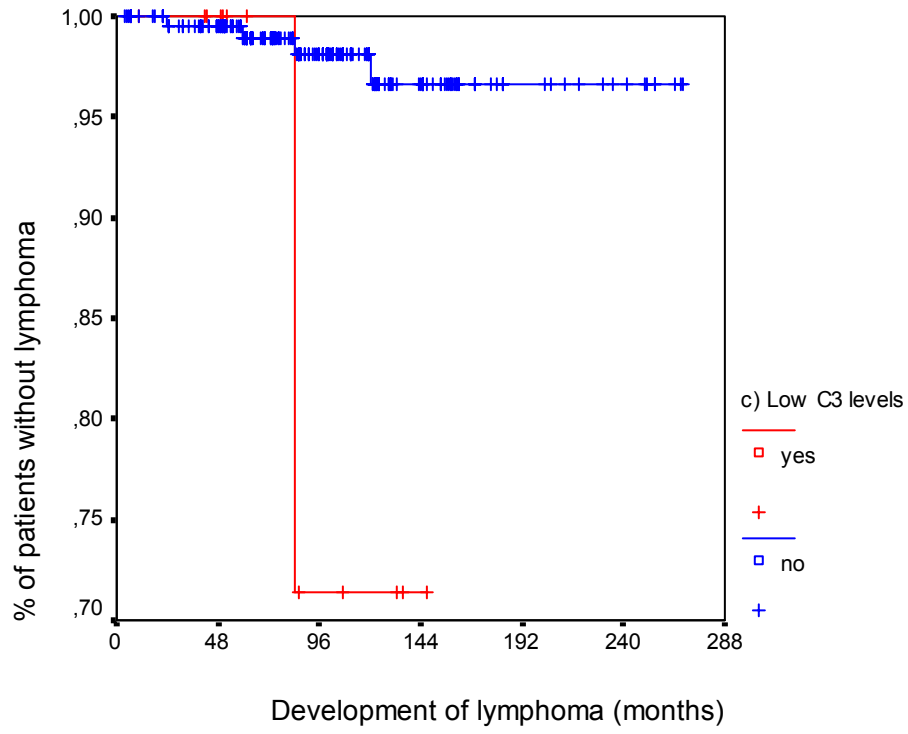
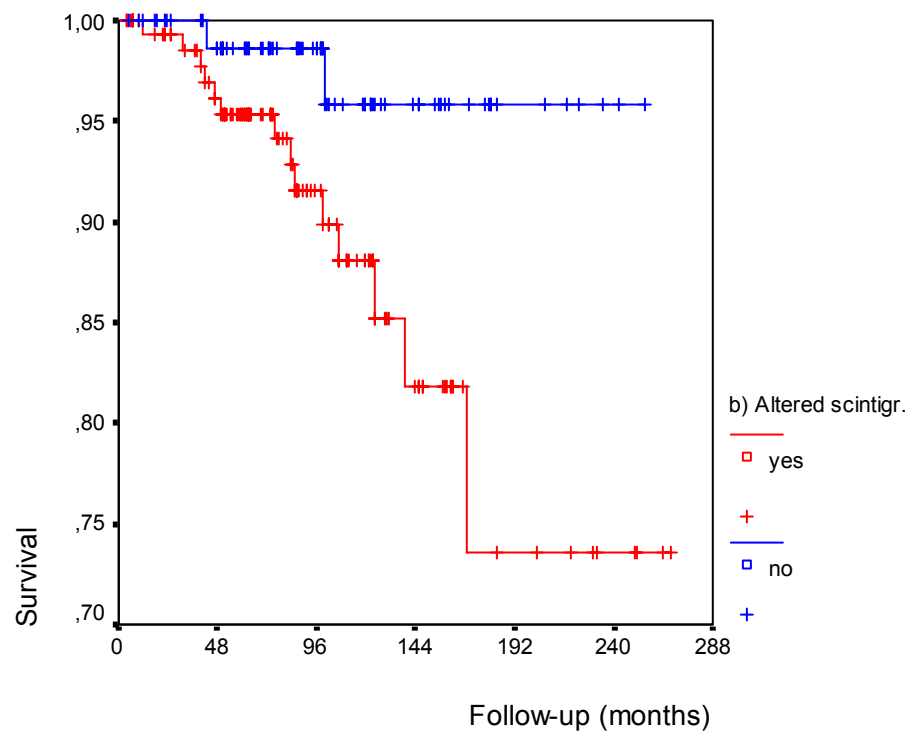
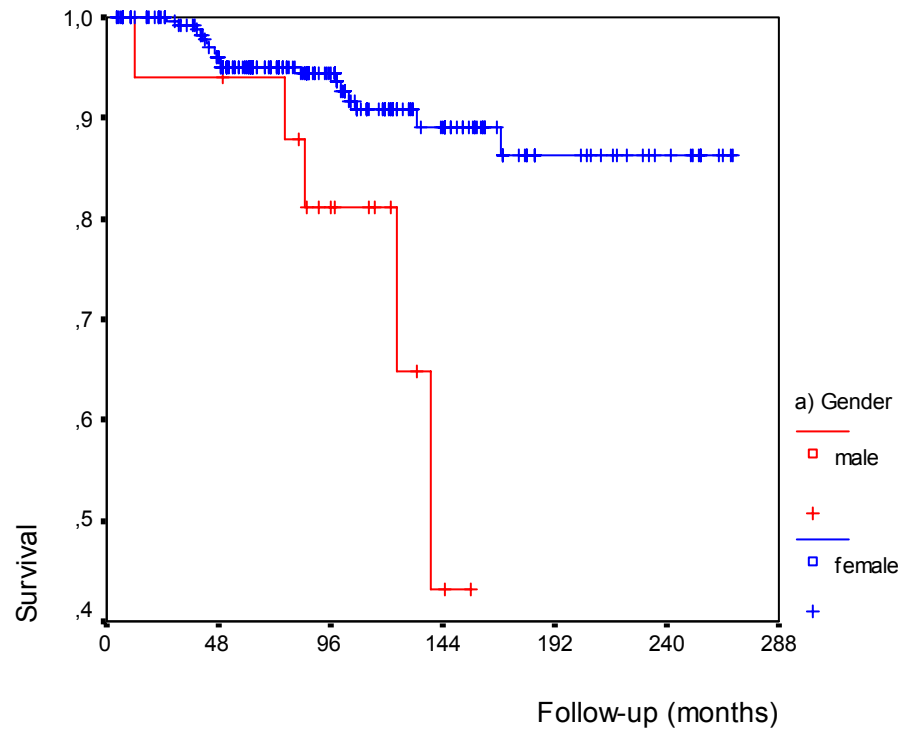
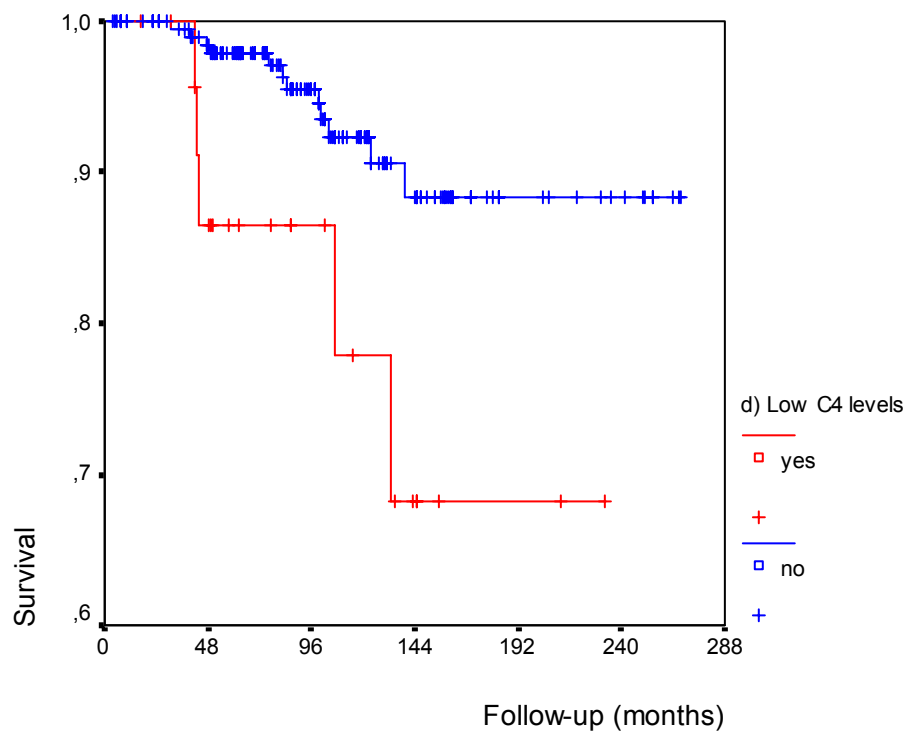
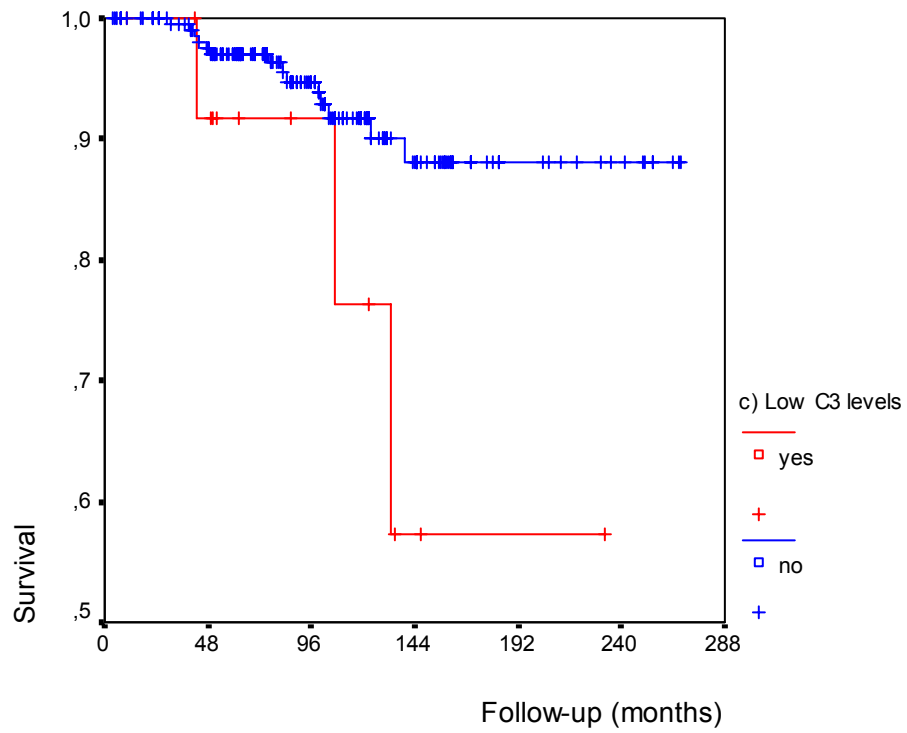
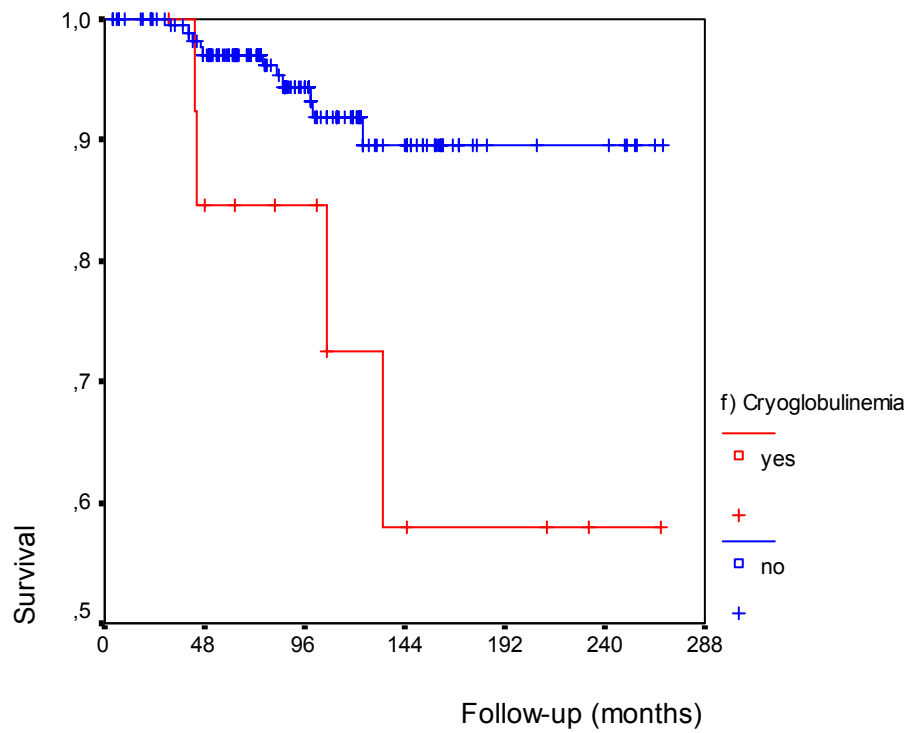
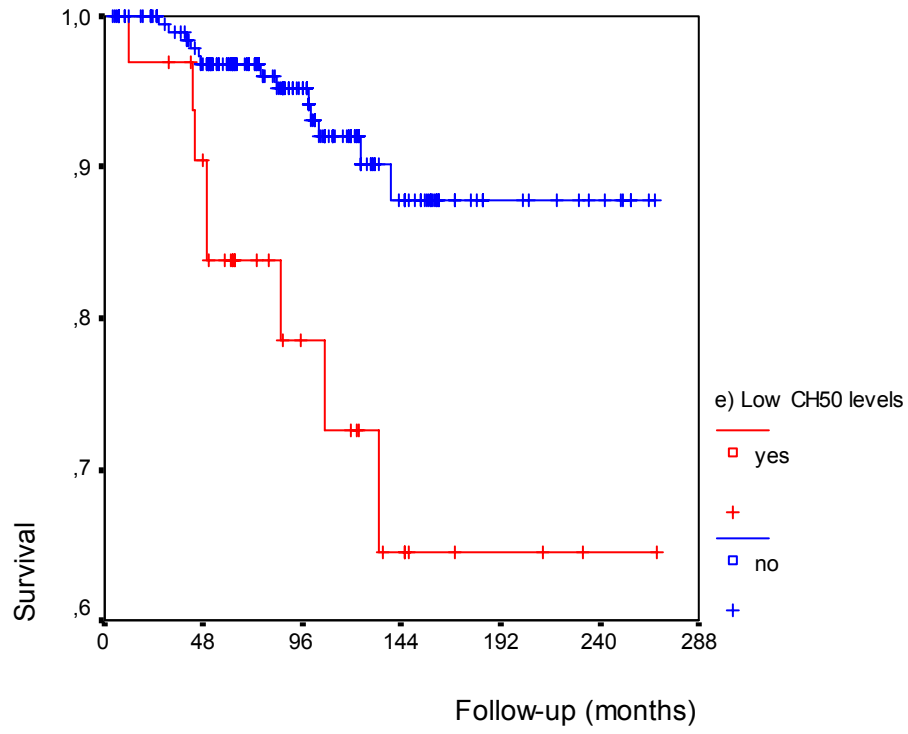


Figure 2. Kaplan-Meier plots for the risk of death according to the presence at diagnosis of: a) Gender male, b) Altered parotid scintigraphy (grades III-IV), c) Low C3 levels, d) Low C4 levels, e) Low CH50 levels and f) Cryoglobulins.







Primary Sjögren Syndrome

Hematologic Patterns of Disease Expression

MANUEL RAMOS-CASALS, M.D., PH.D., JOSEP FONT, M.D., PH.D., MARIO GARCÍA-CARRASCO, M.D., PH.D.,
MARÍA-PILAR BRITO, M.D., JOSÉ ROSAS, M.D., PH.D., JAIME CALVO-ALEN, M.D., PH.D.,
LUCIO PALLARÉS, M.D., PH.D., RICARD CERVERA, M.D., PH.D., AND MIGUEL INGELMO, M.D., PH.D.

Introduction

Sjögren syndrome (SS) is an autoimmune disease that mainly affects the exocrine glands and usually presents as persistent dryness of the mouth and eyes due to functional impairment of the salivary and lachrymal glands (13). In the absence of an associated systemic autoimmune disease, patients with this condition are classified as having primary SS. The histologic hallmark is a focal lymphocytic infiltration of the exocrine glands, and the spectrum of the disease extends from an organ-specific autoimmune disease (autoimmune exocrinopathy) (59) to a systemic process with diverse extraglandular manifestations (9, 10, 16, 19, 46, 47, 49).

Patients with primary SS have a wide variety of hematologic abnormalities, including hemocytopenias, hypergammaglobulinemia, and monoclonal gammopathies (5). Although the clinical significance of these alterations is usually mild, some patients may present severe symptomatic cytopenias or, more frequently, malignant lymphoproliferative disorders, of which SS has the highest incidence of all autoimmune diseases (50). Studies of hematologic abnormalities in primary SS are scarce, and usually include small series of patients focusing on only some of these alterations (45, 52).

We conducted this study to analyze the prevalence

and characteristics of the different hematologic features, both clinical and analytic, in a large cohort of Spanish patients with primary SS. (For information on the patterns of disease expression in primary SS, see Garcia-Carrasco et al [19a] in this issue.)

Methods

Patients

Between 1994 and 2000, we retrospectively investigated the hematologic features of 380 consecutive patients with primary SS who underwent a hemogram (including hematocrit and hemoglobin values, red blood cell count, mean corpuscular volume, white blood cell count, and platelet count) and erythrocyte sedimentation rate (ESR) measurement. All patients fulfilled 4 or more of the preliminary diagnostic criteria for SS proposed by the European Community Study Group in 1993 (64) and underwent a complete history and physical examination. Diagnostic tests for SS (Rose Bengal staining, Schirmer test, parotid scintigraphy, and salivary gland biopsy) were applied according to the recommendations of the European Community Study Group (64), and clinical and serologic characteristics of all patients were collected in a protocol form. We considered as exclusion criteria coexisting systemic autoimmune diseases, hepatitis B virus, hepatitis C virus, or human immunodeficiency virus (HIV) infections.

Immunologic studies

Immunologic tests included antinuclear antibodies (ANA) (indirect immunofluorescence using mouse liver/kidney/stomach as substrates), antimitochondrial antibodies (AMA), antiparietal cell gastric antibodies (PCGA), antismooth muscle antibodies (SMA) and antiliver-kidney microsome antibodies type-1 (LKM-1) (indirect immunofluorescence), precipitating antibodies to the extractable nuclear antigens Ro/SS-A and La/SS-B (ELISA), and rheumatoid factor (RF) (latex fixation and Waaler-Rose tests). Complement factors (C3 and C4) were measured by nephelometry (Behring BNA nephelometer). Serum cryoglobulins were measured after centrifugation. Blood samples were obtained and kept at 37 °C for 30 min before separation. Serum was prepared by centrifuging at 37 °C for 10 min at 2,500 rpm. Fresh, centrifuged serum was incubated at 4 °C for 7 days after collection, and examined for cryoprecipitation. IgG and IgM anticardiolipin antibodies (aCL) were estimated by an ELISA technique as described by Gharavi et al (20) with minor modifications (8). The lupus anti-

From the Department of Autoimmune Diseases (MR-C, JF, MG-C, M-PB, RC, MI), Clinical Institute of Infections and Immunology, Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Hospital Clínic, School of Medicine, University of Barcelona, Barcelona; Rheumatology Unit (JR), Hospital de la Vila-Joiosa, Vila-Joiosa, Alacant; Rheumatology Unit (JC-A), Hospital de Sierrallana, Santander; Department of Internal Medicine (LP), Hospital de Son Dureta, Palma de Mallorca, Spain; and Benemèrita Universidad Autónoma de Puebla (MG-C, M-PB), Puebla, Mexico.

Supported by Grant FIS 99/0280 from the Fondo de Investigaciones Sanitarias.

Address reprint requests to: Dr. Manuel Ramos-Casals, Servei de Malalties Autoimmunes, Hospital Clínic; C/Villarroel, 170; 08036 Barcelona, Spain. Fax: 34-93-2275774; e-mail: mramos@clinic.ub.es.
DOI: 10.1097/01.md.0000023208.88268.fc

coagulant (LA) was measured by coagulation assays following the recommendations of the subcommittee on LA of the Scientific and Standardisation Committee of the International Society of Thrombosis and Hemostasis (7).

Statistical analysis

Chi-square and the Fisher exact tests were applied to analyze qualitative differences. For comparison of quantitative parameters, the Student t test was used in large samples of similar variance, and the nonparametric Mann-Whitney U test for small samples. Values of quantitative variables are expressed as mean \pm standard error of the mean (SEM). Statistical significance was established at $p < 0.05$. When several variables appeared to have statistical significance in the univariate analysis, an unconditional logistic regression analysis was performed by multivariate analysis to rule out possible confounding variables. Statistical analysis was performed using the SPSS program.

Results

General characteristics

The cohort consisted of 354 (93%) female and 26 (7%) male patients (female:male ratio, 14:1). Mean age at the onset of symptoms attributable to the disease was 52.3 ± 0.83 years (range, 15–87 yr), and at the time of protocol inclusion was 58.9 ± 0.72 years (range, 16–87 yr). Disease evolution at inclusion ranged from 2 to 480 months (mean, 76.0 ± 4 mo). Three hundred seventy (97%) patients presented xerostomia, 352 (93%) xerophthalmia, and 70 (18%) parotidomegaly. Moreover, 334 of 353 (95%) were positive (according to European criteria) for ocular diagnostic tests (Schirmer test and/or rose Bengal staining), all presenting xerophthalmia, while the remaining 19 patients with negative ocular tests did not complain of clinical features of dry eye. Parotid scintigraphy was positive in 240 of 310 (77%) patients, and salivary gland biopsy showed lymphocytic infiltrates (grade 3 or 4) in 165 of 222 (74%) patients. The main extraglandular features were articular involvement in 139 (37%) patients, Raynaud phenomenon in 58 (15%), autoimmune thyroiditis in 58 (15%), cutaneous vasculitis in 46 (12%), pulmonary involvement in 35 (9%), peripheral neuropathy in 29 (8%), and renal involvement in 24 (6%). Finally, the main immunologic features were ANA in 275 of 376 (73%) patients, anti-Ro/SS-A in 147 of 375 (39%), RF in 138 of 374 (37%), anti-La/SS-B in 99 of 375 (26%), hypocomplementemia in 46 of 353 (13%), and cryoglobulinemia in 26 of 290 (9%).

Hemogram analysis

The hematologic profile showed the existence of hemocytopenia in 125 (33%) patients, bicytopenia in 39 (10%), and pancytopenia in only 5 (1%) patients.

The most frequent cytopenias were anemia in 76 (20%), leukopenia in 59 (16%), and thrombocytopenia in 48 (13%) patients (Table 1).

Red blood cell count: Seventy-six (20%) patients had anemia (defined as hemoglobin <11 g/L in both men and women), although only 15 (4%) presented severe anemia (hemoglobin <9 g/L). Seventy-one (93%) patients showed normochromic normocytic anemia, 3 (4%) microcytic anemia, and the remaining 2 (3%) macrocytic anemia. In 21 patients the cause of the anemia was clearly identified: gastrointestinal bleeding ($n = 12$), chronic atrophic gastritis ($n = 2$), lymphoproliferative diseases ($n = 2$), hemolytic ane-

TABLE 1. Hematologic features in patients with primary Sjögren syndrome

	Tested	N	(%)
Anemia	380		
Hemoglobin <11 g/dL		76	(20)
Hemoglobin <10 g/dL		31	(8)
Hemoglobin <9 g/dL		15	(4)
Leukopenia			
Leukocyte count $<4 \times 10^9/L$		59	(16)
Leukocyte count $<3 \times 10^9/L$		11	(3)
Leukocyte count $<2 \times 10^9/L$		1	(0.2)
Thrombocytopenia			
Platelet count $<150 \times 10^9/L$		48	(13)
Platelet count $<100 \times 10^9/L$		11	(3)
Platelet count $<50 \times 10^9/L$		3	(0.4)
Leukocyte differential count	268		
Eosinophilia ($>5\%$)		31	(12)
Lymphopenia (count $<1 \times 10^9/L$)		23	(9)
Neutropenia (count $<1.5 \times 10^9/L$)		19	(7)
Monocytosis ($>10\%$)		8	(3)
Lymphocytosis ($>55\%$)		2	(1)
Elevated ESR	380		
>50 mm/h		82	(22)
>75 mm/h		38	(10)
>100 mm/h		15	(4)
Gammaglobulins	252		
Hypergammaglobulinemia ($>25\%$)		56	(22)
Hypogammaglobulinemia ($<15\%$)		37	(15)
Quantification of Ig subtypes	120		
Low IgG (<6.8 g/L)		10	(8)
Low IgA (<0.66 g/L)		5	(4)
Low IgM (<0.36 g/L)		3	(2)
Humoral immunodeficiencies	120		
CVI		2	(2)
Selective deficiency of IgA		1	(1)
Antiphospholipid antibodies	184		
IgG-aCL		13	(7)
IgM-aCL		5	(3)
LA		9	(5)
Monoclonal immunoglobulins	110		
IgG κ		10	(9)
IgG λ		6	(5)
IgM κ		2	(2)
IgM λ		2	(2)
IgA κ		1	(1)
Light λ chains		3	(3)

Abbreviations: ESR = erythrocyte sedimentation rate; aCL = anticardiolipin antibodies; LA = lupus anticoagulant; CVI = common variable immunodeficiency.

mia (n = 1), myelodysplastic syndrome (n = 1), aplastic anemia (n = 1), and other causes (n = 2). In the remaining 55 patients, no cause other than primary SS was identified. We cannot exclude a subclinical hemolysis in these patients since Coombs test was not performed in all of them, although no evidence of biologic hemolysis was detected. Compared with patients with normal hemoglobin values, those with anemia presented a higher prevalence of renal involvement (12% vs 5%, p = 0.035), cutaneous vasculitis (22% vs 10%, p = 0.005), peripheral neuropathy (22% vs 4%, p = 0.001), ANA (86% vs 70%, p = 0.006), anti-Ro/SS-A (58% vs 34%, p < 0.001), anti-La/SS-B (40% vs 23%, p = 0.005), RF (52% vs 33%, p = 0.003), cryoglobulinemia (20% vs 6%, p = 0.002), and hypocomplementemia (24% vs 10%, p = 0.02), in the univariate analysis, although only peripheral neuropathy and ANA were significant independent variables in the multivariate analysis (Table 2).

White blood cell count: Fifty-nine (16%) patients had a leukocyte count $<4 \times 10^9/L$, although only 1 (0.2%) presented severe leukopenia (count $<2 \times 10^9/L$). When SS patients were compared according to the presence or absence of leukopenia, those with leukopenia presented a higher prevalence of peripheral neuropathy (15% vs 6%, p = 0.029), anti-Ro/SS-A (72% vs 33%, p < 0.001), anti-La/SS-B (43% vs 23%, p = 0.003), RF (64% vs 32%, p < 0.001), cryoglobulinemia (21% vs 7%, p = 0.004), and hypocomplementemia (23% vs 11%, p = 0.028) in the univariate analysis, although only anti-Ro/SS-A antibodies and

RF were significant independent variables in the multivariate analysis (see Table 2).

The leukocyte differential count was carried out in 268 patients: lymphopenia ($<1 \times 10^9/L$) was found in 23 (9%) patients, neutropenia ($<1.5 \times 10^9/L$) in 19 (7%), eosinophilia ($>5\%$) in 31 (12%), monocytosis ($>10\%$) in 8 (3%), and lymphocytosis ($>55\%$) in 2 (1%). Patients with lymphopenia presented a higher prevalence of renal involvement (13% vs 3%, p = 0.045) and anti-La/SS-B (39% vs 19%, p = 0.031) in the univariate analysis; both variables were significant independent variables in the multivariate analysis. Those with eosinophilia presented a lower prevalence of cutaneous vasculitis (0% vs 15%, p = 0.02) and positive salivary gland biopsy (50% vs 79%, p = 0.025) in the univariate analysis, although only positive salivary biopsy was a significant independent variable in the multivariate analysis (see Table 2). Finally, no clinical or immunologic differences were detected in patients according to the presence of neutropenia.

Platelet count: A platelet count $<150 \times 10^9/L$ was found in 48 (13%) patients, although only 3 (0.4%) presented severe thrombocytopenia ($<50 \times 10^9/L$). When SS patients were compared according to the presence or absence of thrombocytopenia, those with thrombocytopenia presented a higher prevalence of renal involvement (15% vs 5%, p = 0.021) and anti-La/SS-B (40% vs 25%, p = 0.035) in the univariate analysis, with both variables being significant independent variables in the multivariate analysis (see Table 2).

TABLE 2. Main clinical features, diagnostic tests, and immunologic markers according to hematologic profile

	Anemia (n = 76) No. (%)	Leukopenia (n = 59) No. (%)	Lymphopenia (n = 23) No. (%)	Eosinophilia (n = 31) No. (%)	Thrombocytopenia (n = 48) No. (%)
Partidomegaly	16 (21)	11 (19)	9 (39)	6 (19)	9 (19)
Fever	6 (9)	7 (13)	1 (4)	3 (10)	1 (3)
Adenopathies	8 (12)	6 (11)	3 (13)	3 (10)	2 (5)
Articular involvement	28 (37)	26 (44)	8 (35)	11 (36)	19 (40)
Pulmonary involvement	9 (12)	5 (9)	5 (22)	3 (10)	6 (13)
Thyroiditis	12 (16)	12 (20)	4 (17)	2 (7)	6 (13)
Cutaneous vasculitis	17 (22)	9 (15)	6 (26)	0 (0)	6 (13)
Peripheral neuropathy	17 (22)*	9 (15)	4 (17)	1 (3)	2 (4)
Raynaud phenomenon	17 (22)	12 (20)	0 (0)	7 (23)	7 (15)
Renal involvement	9 (12)	5 (9)	3 (13)*	1 (3)	7 (15)*
Positive ocular tests	71/73 (97)	53/55 (96)	22/22 (100)	29/30 (97)	45/46 (98)
Positive scintigraphy	49/62 (79)	37/45 (82)	20/22 (91)	22/25 (88)	25/37 (68)
Positive salivary biopsy	41/48 (85)	28/33 (85)	13/14 (93)	8/16 (50)*	18/24 (75)
Antinuclear antibodies	65 (86)*	49 (83)	18 (78)	21 (68)	38 (79)
Ro/SS-A antibodies	4 (58)	42 (72)*	10 (44)	12 (39)	24 (50)
La/SS-B antibodies	30 (40)	25 (43)	9 (39)*	9 (29)	19 (40)*
Rheumatoid factor	39 (52)	38 (64)*	9 (39)	11 (36)	22 (48)
Cryoglobulins	12/59 (20)	10/48 (21)	2/17 (12)	3/26 (12)	4/36 (11)
Hypocomplementemia	18/74 (24)	13/56 (23)	13/56 (23)	2/31 (7)	10/45 (22)

*Significant independent variables in the multivariate analysis.

ESR measurement

ESR >50 mm/h was found in 82 (22%) patients, and was higher than 100 mm/h in 15 (4%) patients. When compared with patients with ESR <50 mm/h, those with ESR >50 mm/h presented a higher prevalence of thyroiditis (23% vs 13%, $p = 0.038$), renal involvement (12% vs 5%, $p = 0.022$), cutaneous vasculitis (21% vs 10%, $p = 0.011$), peripheral neuropathy (13% vs 6%, $p = 0.037$), positive scintigraphy (87% vs 75%, $p = 0.043$), positive salivary gland biopsy (86% vs 71%, $p = 0.043$), ANA (89% vs 69%, $p < 0.001$), anti-Ro/SS-A (67% vs 31%, $p < 0.001$), anti-La/SS-B (52% vs 19%, $p < 0.001$), RF (69% vs 28%, $p < 0.001$), cryoglobulinemia (16% vs 6%, $p = 0.024$), and hypocomplementemia in the univariate analysis, although only anti-La/SS-B and RF were significant independent variables in the multivariate analysis (Table 4). We found a close correlation ($p < 0.001$) between the values of hemoglobin, leukocyte count, and platelet count. In addition, ESR values also correlated with hemoglobin values ($p < 0.001$) (Table 3).

Analysis of serum globulins

The percentage of plasmatic gammaglobulins was determined in 252 of patients (see Table 1). Hypergammaglobulinemia (>25% of total plasmatic proteins) was detected in 56 (22%) patients, being >35% in 15 (6%), and hypogammaglobulinemia (<15% of total plasmatic proteins) was detected in 37 (15%). The analysis of the immunoglobulin classes in patients with hypogammaglobulinemia showed low titers of IgG (<6.8 g/L) in 10, low titers of IgA (<0.66 g/L) in 5, and low titers of IgM (<0.36 g/L) in 3. Immunodeficiency was identified in 3 patients: 2 presented a common variable immunodeficiency and 1 a selective IgA deficiency (<0.2 g/L). The levels of the remaining serum globulins were analyzed in 85 patients: higher values of α_1 -globulins (>3.5%) were detected in 46 (54%) patients, higher values of α_2 -globulins (>10%) in 17 (20%), and higher values of β -globulins (>11.5%) in 52 (61%).

When SS patients were compared according to the presence or absence of hypergammaglobulinemia, those with hypergammaglobulinemia presented a

higher prevalence of adenopathies (16% vs 5%, $p = 0.007$), cutaneous vasculitis (23% vs 11%, $p = 0.026$), peripheral neuropathy (20% vs 7%, $p = 0.01$), Raynaud phenomenon (26% vs 11%, $p = 0.009$), positive scintigraphy (98% vs 83%, $p = 0.012$), positive salivary gland biopsy (96% vs 72%, $p = 0.005$), ANA (93% vs 65%, $p < 0.001$), anti-Ro/SS-A (82% vs 25%, $p < 0.001$), anti-La/SS-B (59% vs 13%, $p < 0.001$), and RF (69% vs 25%, $p < 0.001$) in the univariate analysis, although only anti-Ro/SS-A and RF were significant independent variables in the multivariate analysis (see Table 4). In addition, gammaglobulin values were closely correlated with ESR values ($p < 0.001$), hemoglobin values ($p < 0.001$), and leukocyte count ($p = 0.02$) (see Table 3).

Patients with hypogammaglobulinemia showed a lower frequency of ANA (53% vs 74%, $p = 0.016$), anti-Ro/SS-A (11% vs 42%, $p < 0.001$) and anti-La/SS-B (3% vs 27%, $p = 0.001$) antibodies in the univariate analysis, although none of these variables was statistically significant in the multivariate analysis (see Table 4).

Antiphospholipid antibodies

We tested for antiphospholipid antibodies (aPL) in 184 patients, and found aPL in 24 (13%) (see Table 1). IgG anticardiolipin antibodies (aCL) were detected in 13 (7%), patients (low positive levels in 8 and moderate positive levels in 5), and IgM-aCL in 5 (3%) (low positive levels in 3, moderate positive levels in 1, and high positive levels in 1). LA was detected in 9 (5%) patients. Of these patients with primary SS and positive aPL, only 1 (0.5%) fulfilled diagnostic criteria for antiphospholipid syndrome. In addition, when SS patients were compared according to the presence or absence of aPL, no differences in the clinical, hematologic, or immunologic characteristics were detected.

Lymphoproliferative disorders

Monoclonal gammopathies: Immunoelectrophoresis was performed in the sera of 110 patients. Monoclonal immunoglobulins were detected in 24 (22%) patients: IgG κ ($n = 10$), IgG λ ($n = 6$), IgM κ ($n = 2$), IgM λ ($n = 2$), IgA κ ($n = 1$), and monoclonal λ light

TABLE 3. Simple linear correlation (Pearson coefficient) between hemoglobin values, white cells and platelet counts, ESR, and gammaglobulin values

	Hemoglobin Value		WBC Count		Platelet Count		ESR	
	PC	p Value	PC	p Value	PC	p Value	PC	p Value
WBC count	0.179	<0.001	—	—	—	—	—	—
Platelet count	-0.057	0.267	0.340	<0.001	—	—	—	—
ESR	-0.485	<0.001	-0.077	0.140	0.009	0.855	—	—
% Gammaglobulins	-0.386	<0.001	-0.146	0.020	-0.084	0.186	0.657	<0.001

Abbreviations: PC = Pearson coefficient; WBC = white blood cell; ESR = erythrocyte sedimentation rate.

TABLE 4. Main clinical and immunologic SS features according to presence of elevated ESR, hypergammaglobulinemia, hypogammaglobulinemia, and positive monoclonal Ig

	ESR > 50 mm (n = 82) No. (%)	Hypergam. (n = 56) No. (%)	Hypogam. (n = 37) No. (%)	Monoclonal Ig (n = 24) No. (%)
Parotidomegaly	18 (22)	16 (29)	8 (22)	4 (17)
Fever	7 (11)	3 (5)	4 (11)	1 (4)
Adenopathies	7 (11)	9 (16)	2 (5)	2 (8)
Articular involvement	28 (34)	18 (32)	8 (22)	11 (46)
Pulmonary involvement	11 (13)	10 (18)	8 (22)	6 (25)*
Thyroiditis	19 (23)	11 (20)	10 (27)	5 (21)
Cutaneous vasculitis	17 (21)	13 (23)	5 (14)	4 (17)
Peripheral neuropathy	11 (13)	11 (20)	1 (3)	3 (13)
Raynaud phenomenon	16 (20)	15 (27)	5 (14)	3 (13)
Renal involvement	10 (12)	3 (5)	2 (5)	2 (8)
Positive ocular tests	73/77 (95)	52/53 (98)	29/32 (91)	23/23 (100)
Positive scintigraphy	60/68 (87)	45/46 (98)	21/27 (78)	18/20 (90)
Positive biopsy	42/49 (86)	27/28 (96)	17/24 (71)	10/12 (83)
Antinuclear antibodies	73 (89)	52 (93)	19/36 (53)	17 (71)
Ro/SS-A antibodies	55 (67)	46 (82)*	4/36 (11)	10 (42)
La/SS-B antibodies	43 (52)*	33 (59)	1/36 (3)	8 (33)
Rheumatoid factor	65/80 (69)*	38/54 (70)*	9/36 (25)	10/23 (44)
Cryoglobulins	11/68 (16)	7/48 (15)	3/26 (12)	5/22 (23)*
Hypocomplementemia	17/79 (22)	11/52 (21)	5/34 (15)	2/22 (9)

Abbreviations: ESR = erythrocyte sedimentation rate; Hypergam. = hypergammaglobulinemia (<25%); Hypogam. = hypogammaglobulinemia (<15%); Ig = immunoglobulin.

*Significant independent variables in the multivariate analysis.

chains (n = 3) (see Table 1). Compared with SS patients with negative immunoelectrophoresis, those with positive immunoelectrophoresis presented a higher prevalence of pulmonary involvement (25% vs 8%, p = 0.034) and cryoglobulinemia (23% vs 4%, p = 0.014) in the univariate analysis; both variables were significant independent variables in the multivariate analysis (see Table 4).

Lymphoma: Following the diagnosis of primary SS, 7 (3%) patients (3 previously published [46]) developed lymphoproliferative diseases: 5 non-Hodgkin lymphoma and 2 Hodgkin lymphoma. All were female with a mean age of 58 years (range, 38–71 yr). The main clinical features at lymphoma diagnosis were general malaise (n = 5), lymphadenopathies (n = 4), parotidomegaly (n = 3), fever (n = 2), splenomegaly (n = 2), and localized tumoral masses (n = 2). The main hematologic abnormalities were hypogammaglobulinemia (n = 4), lymphopenia (n = 3), ESR >50 mm/h (n = 3), anemia (n = 2), thrombocytopenia (n = 2), and leukopenia (n = 2). The immunologic profile showed ANA in 5 of 6 (83%), cryoglobulinemia in 2 of 4 (50%), hypocomplementemia in 2 of 6 (33%), anti-Ro/SS-A in 1 of 6 (17%), and RF in 1 of 6 (17%). Finally, immunoelectrophoresis was performed in only 1 patient showing IgM λ .

Discussion

In this study, we found a high frequency and variety of hematologic abnormalities in a large series of

patients with primary SS. Hemocytopenia was detected in 33% of patients, hypergammaglobulinemia in 22%, ESR >50 mm/h in 22%, monoclonal gamma-globulins in 22%, anemia in 20%, leukopenia in 16%, thrombocytopenia in 13%, aPL in 13%, and eosinophilia in 12%. There are few studies of hematologic abnormalities and their significance in primary SS. Bloch and colleagues (5) were the first to analyze the laboratory abnormalities of both primary and secondary SS patients in an exhaustive study including hematologic profile, serum protein concentration, autoantibodies, and immunoelectrophoresis. Almost 30 years later, a second work specifically focusing on the hematologic manifestations of primary SS was performed in a small series of 27 patients. Ramakrishna et al (45) found a wide range of hematologic disorders such as positive direct antiglobulin tests, idiopathic thrombocytopenia, myelodysplastic syndrome, neutropenia, hemolytic anemia, aplastic anemia, and pure red cell aplasia. Skopouli et al (54) analyzed the prevalence of some hematologic parameters in a series of 261 patients and found hypergammaglobulinemia in 47% of patients, anemia in 16%, leukopenia in 12%, and hemolytic anemia in 3%. The results of the main series of patients with primary SS (1, 3, 5, 32, 45, 54, 58) (Table 5), taken together, show that anemia was detected in 168 of 805 (21%) patients, leukopenia in 153 of 877 (17%), and thrombocytopenia in 72 of 643 (11%) patients. The prevalence of hemocytopenias and the variety of hematologic abnormalities are similar to those reported in patients with systemic lupus erythematosus (SLE) (23, 24). It is noteworthy that some of these

TABLE 5. Hemocytopenias and hypergammaglobulinemia in patients with primary SS, previous studies

	Total Patients	Patients with Hematologic Feature	(%)	Reference
Anemia	805	168	(21)	1,5,32,45,54
Leukopenia	877	153	(17)	1,3,5,32,54
Thrombocytopenia	643	72	(11)	1,3,5,45
Hypergamma-globulinemia	502	309	(62)	1,5,32,54,58

hematologic alterations are included in the SLE diagnostic criteria, but not in the criteria for SS.

Previous studies have described the association of leukopenia (1, 14, 23), lymphopenia (3, 14, 23), anemia (1), and thrombocytopenia (3) with positive autoantibodies (mainly anti-Ro/anti-La antibodies). We have confirmed these results. In the multivariate statistical analysis, anemia was related to ANA, leukopenia to anti-Ro/SS-A and RF, and lymphopenia and thrombocytopenia to anti-La/SS-B. These findings underline the striking relationship between positive autoantibodies and cytopenias in primary SS, suggesting that immunopositive SS patients form a specific subset with a higher prevalence of hemocytopenias. Some experimental evidence (4, 30) suggests a possible mechanism by which anti-Ro/SS-A and anti La/SS-B antibodies may directly mediate the development of these cytopenias. Cell membrane expression of the Ro/SS-A and La/SS-B antigens, mainly

located in the nucleus, could be induced by various stimuli. It is possible that some viruses with a specific bone marrow tropism may affect the bone marrow of patients with SS, inducing cell membrane expression of Ro/SS-A and La/SS-B leading to an autoantibody-induced lysis of blood cells (45). In this respect, we have recently found a higher prevalence of hemocytopenias in those patients with primary SS and past parvovirus B19 infection (47).

Mild normocytic anemia was the most common type of anemia found in our SS patients, in agreement with previous studies (5, 45). However, infrequent forms of anemia, such as hemolytic anemia, aplastic anemia, and myelodysplastic syndrome, were also found in SS patients. In the literature, 35 additional cases with some of these infrequent forms of anemia in patients with primary SS have been published (Table 6) (1, 6, 12, 17, 21, 28, 35, 36, 40, 44, 45, 52–54, 62, 67, 69, 71).

Clinically significant hemolysis is rare in primary SS, with only 23 cases of hemolytic anemia reported (1, 6, 12, 17, 28, 36, 45, 52–54, 62) of which only 9 are well described (Table 7). Usually, these patients presented symptomatology related to acute anemia (weakness, pallor, dyspnea) with a significant decrease of hemoglobin values. All but 1 received initial treatment with corticosteroids, and, as maintenance therapy, danazol was added in 2 patients, azathioprine in 2, and oral cyclophosphamide in another patient. The outcome of these patients was excellent, with improvement of hemoglobin values in most.

TABLE 6. Unusual types of anemia in patients with primary SS, previous studies

First Author (Ref.)	Year	No. of Patients	Age (yr)/Sex	Anemia
Chudwin (12)	1981	1	10/M	Hemolytic anemia
Boling (6)	1983	1	71/F	Hemolytic anemia
	1983	1	63/F	Hemolytic anemia
Schattner (53)	1983	1	NA/NA	Hemolytic anemia
Alexander (1)	1983	3	NA/NA	Hemolytic anemia
Montecucco (36)	1986	1	27/M	Hemolytic anemia
Ramakrishna (45)	1992	1	82/F	Hemolytic anemia
	1992	1	51/F	Hemolytic anemia
	1992	1	59/F	Hemolytic anemia
Montane de la Roque (35)	1993	1	NA/NA	Hemolytic anemia
Usui (62)	1998	1	50/F	Hemolytic anemia
Schattner (52)	2000	1	32/F	Hemolytic anemia
Skopouli (54)	2000	8	NA/NA	Hemolytic anemia
Fye (7)	1980	1	41/F	Aplastic anemia
Yoshida (71)	1986	1	32/F	Aplastic anemia
Ramakrishna (45)	1992	1	64/F	Aplastic anemia
Quiquandon (44)	1997	1	28/M	Aplastic anemia
Williamson (69)	1970	2	NA/NA	Pernicious anemia
Wegelius (67)	1970	1	NA/NA	Pernicious anemia
Pedro-Botet (40)	1993	1	76/M	Pernicious anemia
Ramakrishna (45)	1992	1	65/M	Myelodysplasia
	1992	1	75/F	Myelodysplasia
Giordano (21)	1996	1	40/F	Pure red cell aplasia
Ramakrishna (45)	1992	1	36/F	Pure red cell aplasia

Abbreviations: NA = not available

TABLE 7. Treatment and outcome of 9 patients with primary SS and hemolytic anemia, previous studies

First Author (Ref.)	Year	Age (yr)/Sex	Initial Therapy	Maintenance Therapy	Outcome
Schattner (53)	1983	NA/NA	Prednisone	Azathioprine	Good
Boling (6)	1983	71/F	Prednisolone	Prednisolone	Hb = 130 g/L
Boling (6)	1983	63/F	Prednisolone	Prednisolone	Good
Montecuccio (36)	1986	27/M	Prednisone	Prednisone	NA
Ramakrishna (45)	1992	51/F	Prednisolone	Damazol	NA
Ramakrishna (45)	1992	82/F	Prednisolone	Prednisolone	Hb = 130 g/L
Ramakrishna (45)	1992	59/F	Danazol	Danazol	Hb = 120 g/L
Usui (62)	1998	50/F	Prednisone	Cyclophosphamide	Good
Schattner (52)	2000	32/F	Prednisolone	Azathioprine	Hb = 130 g/L

Abbreviations: NA = not available; Hb: hemoglobin.

Nevertheless, due to the rarity of hemolytic anemia in patients with primary SS, we consider that hemolytic assays (haptoglobin, Coombs test) should be performed only in those SS patients with clinical evidence of acute anemia and/or biologic evidence of hemolysis (raised LDH and bilirubin). In these patients, corticosteroid treatment is indicated.

There are very few reports of other forms of anemia in primary SS. We have described 2 patients with myelodysplastic syndrome, and Ramakrishna et al (45) reported 2 additional cases. Since these 4 patients were elderly, it is possible that myelodysplasia and primary SS could be coincidental disorders in these older patients. We have also described 1 SS patient with aplastic anemia, an association previously reported in only 4 cases (17, 44, 45, 71). Of these patients, 1 (71) responded to prednisolone treatment, another was refractory to antithymocyte globulins, prednisolone and oxymetholone but responded to cyclosporin A (45), while Quiquandon et al (44) described a patient refractory to ATG and intravenous immunoglobulins who received an allogenic bone marrow transplant. The remaining patient developed aplastic anemia 3 months after the diagnosis of an immunoblastic sarcoma (17). Exceptionally, other forms of anemia, such as pure red cell aplasia (21, 45) or pernicious anemia (40, 67, 69), have been described in patients with primary SS.

Leukopenia was found in 16% of patients. Previous studies have reported leukopenia in 153 (17%) of the 877 patients analyzed therein (1, 3, 5, 32, 54). We found a clear relationship between leukopenia and positive immunologic markers such as anti-Ro/SS-A and RF, as previously suggested (1, 23). We note that lymphopenia, a hematologic feature typically described in SLE, was found in 9% of our patients. These patients presented a higher frequency of anti-La/SS-B antibodies, previously described by Aoki et al (3). Mild neutropenia, an uncommon manifestation of SS previously documented in only 5 cases (22, 28, 45, 55, 70), was found in 7% of our patients (Table 8). Its clinical significance is unclear, and no related clinical or immunologic SS features were observed.

Ramakrishna et al (45) described 2 patients, 1 with a mild neutropenia not requiring treatment and the second with coexisting thrombocytopenic purpura in whom treatment with corticosteroids improved both platelet and neutrophil counts. We found no patient with severe immune granulocytopenia (agranulocytosis), which is exceptionally described in autoimmune diseases in general and in primary SS in particular, with only 2 cases reported in the literature (43, 52). Finally, eosinophilia was found in 12% of our patients. Bloch et al (5) described eosinophilia (>6%) in 16 (26%) patients with both primary and secondary SS. The clinical significance of eosinophilia in primary SS is unclear, and our finding of a lower positive result in the salivary gland biopsy needs further study.

Thrombocytopenia was found in 13% of our patients. Previous studies have described thrombocytopenia in 72 (11%) of the 643 patients analyzed (1, 3, 5, 45) (see Table 5). We found a significant association between thrombocytopenia and anti-La/SS-B antibodies, as found in a previous study (3). In a review of the Japanese literature, Sugai et al (57) reported 20 patients with thrombocytopenia and SS, 16 of them with primary SS. Most of these patients showed normal to high levels of bone marrow megakaryocytes, and more than half showed antiplatelet antibodies. Aoki et al (3) described 7 additional patients with

Table 8. Patients with primary SS and altered neutrophil count, previous studies

First Author (Ref.)	Year	Age (yr)/Sex	Condition
Starkebaum (55)	1981	42/M	Chronic neutropenia
	1981	50/M	Chronic neutropenia
	1981	59/M	Chronic neutropenia
Yamato (70)	1990	74/M	Chronic neutropenia
Ramakrishna (45)	1992	51/F	Chronic neutropenia
	1992	58/F	Chronic neutropenia
Klepfish (28)	2001	40/F	Chronic neutropenia
Goske (22)	1980	NA/NA	Agranulocytosis
Petrasovicova (43)	1990	NA/NA	Agranulocytosis
Schattner (52)	2000	77/F	Agranulocytosis

Abbreviations: NA = not available.

thrombocytopenia who were significantly younger and predominantly male, with a higher prevalence of purpura, positive anti-La/SS-B antibodies, ANA, and RF. Three of these patients had positive antiplatelet antibodies with normocellular bone marrow. Ramakrishna et al (45) described 4 patients with idiopathic thrombocytopenic purpura, 2 of whom had an acute onset of thrombocytopenia that responded to prednisolone and maintenance therapy with danazol. Thrombocytopenia in SS patients seems to be caused by peripheral platelet destruction due to either antiplatelet antibody or immune-complex mediation, with a pathogenic mechanism similar to that described in SLE patients (57). Severe thrombocytopenia ($<50,000/\text{mm}^3$) is infrequent in primary SS, with only 6 cases published (45, 52, 57) (Table 9), of whom 5 presented clinical features such as cutaneous purpura ($n = 2$), bruises ($n = 2$), and oral mucosal bleeding ($n = 2$). All patients were treated with corticosteroids, associated with immunosuppressive agents in 2 cases and danazol as maintenance therapy in 3. A good response was observed in most patients, although 1 was refractory to corticosteroids, danazol, and vincristine and partially responded to cyclosporin A.

Although hypergammaglobulinemia was reported in almost 100% of SS patients in the papers by Bloch et al (5) and Martinez-Lavin et al (32), later studies described prevalences ranging from 36% to 42% (1, 54, 58). Elevated ESR or hypergammaglobulinemia were hematologic features frequently found in our SS patients ($>20\%$), and were closely linked to the main immunologic SS markers such as RF, anti-Ro/SS-A, and anti-La/SS-B antibodies. Similar results are described in previous studies. Davidson et al (14) found that the mean serum IgG concentration was higher in Ro/La(+) patients and that ESR was higher in ANA/RF(+) and Ro/La(+) patients. Likewise, Markusse et al (31) reported that anti-Ro/SS-A and anti-La/SS-B autoantibodies were correlated with hypergammaglobulinemia. In addition, a close relationship was found in our study between ESR values and the percentages of gammaglobulins, suggesting

that the raised ESR in patients with primary SS may be directly related to higher levels of circulating gammaglobulins. Elevated ESR may be a useful hematologic marker in primary SS that could identify those patients with an enhanced B-cell polyclonal hyperactivity, related not only to the presence of hypergammaglobulinemia and RF but also to circulating autoantibodies such as ANA, anti-Ro/SS-A, and anti-La/SS-B.

It is noteworthy that our study found hypogammaglobulinemia in 15% of patients, as first described by Bloch et al (5) in 2 patients with SS who had reticulocytosis. In our patients with hypogammaglobulinemia, 3 specific features deserve attention. First, 4 (50%) of our 8 patients with lymphoma had hypogammaglobulinemia, confirming its association with the development of lymphoproliferative disorders (50). Second, our hypogammaglobulinemic patients showed a low percentage of positive autoantibodies such as ANA (53%), anti-Ro/SS-A (11%), and anti-La/SS-B (3%), which could suggest a different immunologic response of this subset of patients or the existence of false negative results due to their low levels of circulating immunoglobulins. Third, we identified 3 patients with humoral immunodeficiencies associated with primary SS, 2 of whom had a common variable immunodeficiency (CVI) and 1 a selective deficiency of IgA. To our knowledge, CVI has not been described previously in primary SS, whereas 7 cases of selective deficiency of IgA and 7 with IgG-subclass deficiencies have been reported (2, 15, 33, 36, 41, 51, 56, 66) (Table 10). We recommend quantifying Ig subtypes only in those SS patients with suspected humoral immunodeficiencies, that is, those with repeated infectious processes.

Of our patients with primary SS, a significant number had aPL (13%), mainly IgG-aCL and LA. These had little clinical significance, with only 1 patient diagnosed with antiphospholipid syndrome. Coexisting antiphospholipid syndrome and primary SS is quite an infrequent finding; the other case was described by Katayama et al (26). The results of the present study confirm those of a preliminary study (10)

TABLE 9. Severe thrombocytopenia ($<50,000/\text{mm}^3$) in 6 patients with primary SS, previous reports

First Author (Ref.)	Year	Platelet Count	Age (yr)/Sex	Symptoms	Treatment	Outcome
Sugai (57)	1988	12,000	37/F	—	Prednisone	Platelets $>150,000$
	1988	42,000	66/F	Purpura	Prednisone	Platelets $>150,000$
Ramakrishna (45)	1992	12,000	51/F	Purpura	Prednisolone, danazol	NA
	1992	10,000	9/M	Bruises, oral mucosal bleeding	Prednisolone, danazol	Platelets $>100,000$
	1992	13,000	65/F	Bruises	Prednisolone, danazol, vincristine, cyclosporin A	Platelets $<50,000$
Schattner (52)	2000	30,000	58/F	Oral mucosal bleeding	Prednisone, cyclophosphamide, plasmapheresis	Good

TABLE 10. Humoral immunodeficiency in patients with primary SS, previous reports

First Author (Ref.)	Year	No. of Patients	Age (yr)/Sex	Ig Deficiency	Repeated Infections
Ammann (2)	1971	2	NA/NA	IgA	—
Rodriguez-Cuartero (51)	1991	1	46/F	IgA	—
Pérez Peña (41)	1978	1	39/F	IgA	—
Matter (33)	1985	1	53/F	IgG2, IgG4	Respiratory tract
Montecucco (36)	1986	1	27/M	IgA + IgG	—
Eriksson (15)	1994	6	NA/NA	IgG2	—
Steuer (56)	1996	1	24/M	IgA	—
Wanchu (66)	1998	1	NA/NA	IgA	—

Abbreviations: NA = not available; Ig = immunoglobulin.

in 80 patients with primary SS and support the hypothesis that aPL do not define a specific subset of patients and probably mostly belong to the natural repertoire of autoantibodies derived from B-cell hyperactivity in primary SS. Thus, we do not recommend routine screening for aPL in primary SS patients without a history of repeated fetal losses and/or thrombosis.

A substantial percentage (22%) of patients evaluated in our series presented circulating monoclonal immunoglobulins. IgG (n = 16) and IgM (n = 4) were the most frequent classes detected. Sugai et al (57), in a review of the literature, described 35 monoclonal gammopathies (17 IgA, 11 IgM, 6 IgG, and 1 Bence Jones protein) in Japanese patients with SS, and 27 in non-Japanese patients (20 IgM, 4 IgG, 2 IgA, and 1 Bence Jones protein). We correlated positive IEF with pulmonary involvement and cryoglobulins, suggesting that its presence in a patient with primary SS was frequently associated with circulating cryoglobulins. However, only 1 (5%) of these 22 SS patients with monoclonal gammopathy has developed an overt lymphoma to date. Monoclonal gammopathy may represent a frequent hematologic finding in primary SS not exclusively related to the presence of an underlying lymphoproliferative neoplasia. It may be related to other manifestations such as lung disease or cryoglobulinemia that may require treatment with corticosteroids or immunosuppressive agents; therefore, the follow-up of these patients should be more exhaustive than that of patients without monoclonal Ig. Finally, we recommend performing serum immunoelectrophoresis in all patients with primary SS for 2 main reasons. First, the detection of a monoclonal circulating immunoglobulin may indicate the existence of an associated cryoglobulinemia that, in some cases, may induce diverse cryoglobulinemic symptoms. Second, the presence of a monoclonal gammopathy and/or cryoglobulinemia is associated with a higher risk of developing lymphoproliferative diseases in patients with primary SS, as shown by the prospective study of Tzioufas et al (61).

At study inclusion, 7 (2%) of our primary SS patients had an overt lymphoma; B-cell non-Hodgkin

lymphoma was the most frequent, in agreement with previous reports (65). It is noteworthy that lymphomas observed in patients with SS are overwhelmingly of B-cell origin, although the vast majority of the infiltrating cells in the salivary glands are T cells (50). Lymphoma is classically considered the main complication in the natural history of SS, although transversal studies have reported that only 98 (4%) of 2,311 patients with primary SS developed lymphoma (5, 14, 18, 24, 25, 27, 29, 34, 38, 39, 42, 54, 60, 61, 63, 68, 72) (Table 11). Only 1 study (61) prospectively analyzed the incidence of lymphoma, which was found in 7 (7%) of 103 patients with primary SS followed over 5 years. The transition from an autoimmune benign proliferation to an overt lymphoproliferation may represent a multistage process involving B cells, whose final stage (lymphoma) is observed in a small percentage of patients with primary SS. The clinical heterogeneity of primary SS leads to distinct serologic and immunogenetic subsets of patients who show a differential risk of lymphoma development. Of these, patients with negative immunologic markers probably have the lowest risk for lymphoma development, while patients with higher ESR, hypergammaglobulinemia, and positive autoantibodies (the expression of an enhanced polyclonal B-cell activation) and especially those with monoclonal Ig (the expression of an emerging monoclonal B-cell process) have the highest risk of lymphoma. Additional prospective studies involving large series of patients are needed to analyze the incidence of lymphoma development in primary SS, and to identify the specific characteristics of patients with the highest risk of developing lymphoma. Lymphomagenesis seems to be a slow, multistage process that affects a selective subset of patients with primary SS.

Summary

We analyzed the prevalence and significance of clinical and analytic hematologic manifestations in a large cohort of patients with primary Sjögren syndrome (SS) (354 female and 26 male patients). The he-

TABLE 11. Prevalence of lymphoma in patients with primary SS, previous studies

First Authors (Ref.)	Country	Year	No. of Patients	Lymphoma No. (%)	Median Follow-Up (yr)
Talal (59)	USA	1964	58	5 (8)	4
Bloch (5)	USA	1965	62	3 (5)	2
Whaley (68)	UK	1973	171	2 (1)	ND
Kassan (25)	USA	1978	136	7 (5)	8.1
McCurley (34)	USA	1990	138	8 (6)	12
Kelly (27)	UK	1991	100	3 (3)	2.8
Pariente (38)	France	1992	62	4 (6)	3-27
Pavlidis (39)	Greece	1992	120	8 (7)	7
Zufferey (72)	France	1995	55	5 (9)	12
Kruize (29)	Netherlands	1996	31	3 (10)	10-12
Hernández (24)	Spain	1996	39	4 (10)	3.2
Tzioufas (61)	Greece	1996	103	7 (7)	5
Valesini (63)	Italy	1997	295	9 (3)	6
Davidson (14)	UK	1999	100	3 (3)	10
Skopouli (54)	Greece	2000	261	11 (4)	3.6
Gannot (18)	USA	2000	80	6 (7)	10
Pertovaara (42)	Finland	2001	110	3 (3)	9
Present series	Spain	2002	380	7 (3)	9
TOTAL		—	2311	98 (4)	—

Abbreviation: ND = not done.

mogram, erythrocyte sedimentation rate (ESR), protein, antiphospholipid antibodies, monoclonal immunoglobulins, and lymphoma were evaluated. We found a high frequency and variety of hematologic features in patients with primary SS. Hemocytopenia was detected in one-third of patients; anemia (22%), leukopenia (16%), and thrombocytopenia (13%) were the most frequent. In the multivariate analysis, these cytopenias were closely correlated with antinuclear antibodies (anemia), rheumatoid factor (leukopenia), anti-Ro/SS-A (leukopenia), and anti-La/SS-B (thrombocytopenia). Hypergammaglobulinemia and elevated ESR were found in 22% of patients and were closely associated with positive immunologic markers such as rheumatoid factor, anti-Ro/SS-A, and anti-La/SS-B; their presence probably identifies those patients with the highest polyclonal B-cell activity. We found some hematologic features not frequently described in primary SS, such as eosinophilia (12%), antiphospholipid antibodies (13%), and hypogammaglobulinemia (15%). We also analyzed the presence of lymphoproliferative disorders and found monoclonal gammopathy (mainly monoclonal IgG) in 22% of patients. This was correlated with the presence of cryoglobulins and was associated with overt lymphoma in only 1 patient, suggesting that the presence of circulating monoclonal Ig is a frequent and probably benign feature of primary SS. Only 7 (3%) of our patients presented lymphoma, indicating that lymphomagenesis is a slow, multistage process that involves a small and selective subset of patients with primary SS.

In conclusion, the high frequency of some hematologic features and their close relationship with some clinical and immunologic SS features underline the importance of hematologic manifestations in the clin-

ical spectrum of primary SS. Their possible inclusion in a future revision of the current diagnostic criteria, as occurs in criteria for systemic lupus erythematosus, should be considered. The results of this and previous studies suggest that some tests (anticardiolipin antibodies determination, quantification of Ig subtypes, hemolytic tests) should be performed in patients with primary SS presenting specific clinical features (thrombosis, repeated infections, acute anemia). However, the following hematologic tests should be routine: hemogram, ESR, protein, and serum immunoelectrophoresis, because they help complete the diagnosis of the great variety of clinical and biologic manifestations that characterize primary SS.

Acknowledgment

The authors thank David Buss for editorial assistance.

References

- Alexander EL, Arnett FC, Provost TT, Stevens MB. Sjogren's syndrome: Association of anti-Ro(SS-A) antibodies with vasculitis, hematologic abnormalities, and serologic hyperreactivity. *Ann Intern Med* 98: 155-9, 1983.
- Ammann AJ, Hong R. Selective IgA deficiency: Presentation of 30 cases and a review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 50: 226-36, 1971.
- Aoki A, Ohno S, Ueda A, Ideguchi H, Ohkubo T, Hagiwara E, Shirai A, Oketani M, Nagaoka S, Senuma A, Ohota S, Matsunaga K, Ishigatsubo Y. [Hematological abnormalities of primary Sjogren's syndrome.] *Nihon Rinsho Meneki Gakkai Kaishi* 23: 124-8, 2000.
- Baboonian C, Venables PJW, Booth J, Williams DG, Roffe LM, Maini RN. Virus infection induces redistribution and membrane localization of the nuclear antigen La (SSB): A possible mechanism for autoimmunity. *Clin Exp Immunol* 78: 454-9, 1989.
- Bloch KJ, Buchanan WW, Wohl MJ, Bunim JJ. Sjogren's syndrome. A clinical, pathological, and serological study of sixty-two cases. *Medicine (Baltimore)* 44: 187-231, 1965.

6. Boling E, Wen J, Reveille J, Bias W, Chused T, Arnett F. Primary Sjogren's syndrome and autoimmune hemolytic anemia in sisters. *Am J Med* 74: 1066-70, 1983.
7. Brandt JT, Triplett AA, Alving B, Scharrer I. Criteria for the diagnosis of lupus anticoagulants: An update. *Thromb Haemost* 74: 1185-90, 1995.
8. Cervera R, Font J, Lopez-Soto A, Casals F, Pallares L, Bove A, Ingelmo M, Urbano-Marquez A. Isotype distribution of anticardiolipin antibodies in systemic lupus erythematosus: Prospective study of a series of 100 patients. *Ann Rheum Dis* 49: 109-13, 1990.
9. Cervera R, Font J, Ramos-Casals M, Garcia-Carrasco M, Rosas J, Morla RM, Munoz FJ, Artigues A, Pallares L, Ingelmo M. Primary Sjogren's syndrome in men: Clinical and immunological characteristics. *Lupus* 9: 61-4, 2000.
10. Cervera R, Garcia-Carrasco M, Font J, Ramos M, Reverter JC, Munoz FJ, Miret C, Espinosa G, Ingelmo M. Antiphospholipid antibodies in primary Sjogren's syndrome: Prevalence and clinical significance in a series of 80 patients. *Clin Exp Rheumatol* 15: 361-5, 1997.
11. Cervera R, Khamashta MA, Font J, Sebastiani GD, Gil A, Lavilla P, Domenech I, Aydinlig AO, Jedryka-Goral A, de Ramon E, Galeazzi M, Haga HJ, Mathieu A, Houssiau F, Ingelmo M, Hughes GRV, and the European Working Party on Systemic Lupus Erythematosus. Systemic lupus erythematosus: Clinical and immunologic patterns of disease expression in a cohort of 1,000 patients. *Medicine (Baltimore)* 72: 113-24, 1993.
12. Chudwin D, Daniels TE, Wara DW, Ammann AJ, Barrett DJ, Whitcher JP, Cowan MJ. Spectrum of Sjogren syndrome in children. *J Pediatr* 98: 213-7, 1981.
13. Daniels T, Fox PC. Salivary and oral components of Sjogren's syndrome. *Rheum Dis Clin North Am* 18: 571-89, 1992.
14. Davidson BKS, Kelly CA, Griffiths ID. Primary Sjogren's syndrome in the North East of England: A long-term follow-up study. *Rheumatology (Oxford)* 38: 245-53, 1999.
15. Eriksson P, Almroth G, Denneberg T, Lindstrom F. IgG2 deficiency in primary Sjogren's syndrome and hypergammaglobulinemic purpura. *Clin Immunol Immunopathol* 70: 60-5, 1994.
16. Font J, Ramos-Casals M, Cervera R, Bosch X, Mirapeix E, Garcia-Carrasco M, Morla RM, Ingelmo M. Antineutrophil cytoplasmic antibodies in primary Sjogren's syndrome: Prevalence and clinical significance. *Br J Rheumatol* 37: 1287-91, 1998.
17. Fye KH, Daniels TE, Zulman J, Michalsky JP, Jaffe R, Talal N. Aplastic anemia and lymphoma in Sjogren's syndrome. *Arthritis Rheum* 23: 1321-5, 1980.
18. Gannot G, Lancaster HE, Fox PC. Clinical course of primary Sjogren's syndrome: Salivary, oral, and serologic aspects. *J Rheumatol* 27: 1905-9, 2000.
19. Garcia-Carrasco M, Cervera R, Rosas J, Ramos M, Morla RM, Siso A, Font J, Ingelmo M. Primary Sjogren's syndrome in the elderly: Clinical and immunological characteristics. *Lupus* 8: 20-3, 1999.
- 19a. Garcia-Carrasco M, Ramos-Casals M, Rosas J, Pallares L, Calvo-Alen J, Cervera R, Font J, Ingelmo M. Primary Sjogren syndrome: Clinical and immunologic disease patterns in a cohort of 400 patients. *Medicine (Baltimore)* 81: 270-80, 2002.
20. Gharavi AE, Harris E, Asherson RA, Hughes GRV. Anticardiolipin antibodies: Isotype distribution and phospholipid specificity. *Ann Rheum Dis* 46: 1-6, 1987.
21. Giordano N, Senesi M, Battisti E, DeRegis FM, Gennari C. Sjogren's syndrome and pure red cell aplasia [letter]. *Clin Exp Rheumatol* 14: 344-5, 1996.
22. Goske J, Askari AD, Dickman E, Forman WB, Crum ED. Granulocytopenia with marked lymphocytosis manifesting Sjogren's syndrome. *Am J Hematol* 9: 435-7, 1980.
23. Harley JB, Alexander EL, Bias WB, Fox OF, Provost TT, Reichlin M, Yamagata H, Arnett FC. Anti-Ro(SS-A) and anti-La(SS-B) in patients with Sjogren's syndrome. *Arthritis Rheum* 29: 196-206, 1986.
24. Hernandez JA, Olive A, Ribera JM, Tena X, Cuxart A, Feliu E. Probability of the development of non-Hodgkin's lymphoma in primary Sjogren's syndrome. *Scand J Rheumatol* 25: 396-7, 1996.
25. Kassan SS, Thomas TL, Moutsopoulos HM, Hoover R, Kimberly RD, Budman DR, Costa J, Decker JL, Chused TM. Increased risk of lymphoma in sicca syndrome. *Ann Intern Med* 89: 888-92, 1978.
26. Katayama I. Clinical analysis of recurrent hypergammaglobulinemic purpura associated with Sjogren's syndrome. *J Dermatol* 22: 186-90, 1995.
27. Kelly CA, Foster H, Pal B, Gardiner P, Malcom AJ, Charles P, Blair GS, Howe J, Dick WC, Griffiths ID. Primary Sjogren's syndrome in north east England: A longitudinal study. *Br J Rheumatol* 30: 437-42, 1991.
28. Klepfish A, Friedman J, Schechter Y, Schattner A. Autoimmune neutropenia, thrombocytopenia and Coombs positivity in a patients with primary Sjogren's syndrome. *Rheumatology (Oxford)* 40: 948-9, 2001.
29. Kruize AA, Hene RJ, van der Heide A, Bodeutsch C, de Wilde PC, von Vijsterdeld OP, de Jong T, Felt Kamp TE, Kater L, Bijlsma JW. Long-term follow-up of patients with Sjogren's syndrome. *Arthritis Rheum* 39: 297-303, 1996.
30. Le Feber WP, Norris DA, Ryan S, Huff DC, Lee LA, Kubo M, Boyce ST, Kotzin BL, Weston WL. Ultraviolet light induced expression of selected nuclear antigens on cultured human keratinocytes. *J Clin Invest* 74: 1545-51, 1984.
31. Markusse HM, Veldhoven 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 Sjogren's syndrome. *Rheumatol Int* 13: 147-50, 1993.
32. Martinez-Lavin M, Vaughan JH, Tan EM. Autoantibodies and the spectrum of Sjogren's syndrome. *Ann Intern Med* 91: 185-90, 1979.
33. Matter L, Wilhelm J, Angehrn W. Selective antibody deficiency and recurrent pneumococcal bacteremia in a patient with Sjogren's syndrome. *Hyperimmunoglobulinemia G, and deficiencies of IgG2 and IgG4. N Engl J Med* 312: 1039-42, 1985.
34. McCurley TL, Collins RD, Ball E, Collins RD. Nodal and extranodal lymphoproliferative disorders in Sjogren's syndrome: A clinical and immunopathologic study. *Hum Pathol* 21: 482-92, 1990.
35. Montane de la Roque P, Arlet P, Chartier JP, Cornu JJ, Juchet H, Ollier S, Le Tallec Y. [Autoimmune hemolytic anemia disclosing primary Gougerot-Sjogren syndrome] [letter]. *Rev Med Interne* 14: 133-4, 1993.
36. Montecucco C, Cherie-Ligniere EL, Rosso R, Longhi M, Riccardi A. Sjogren-like syndrome in kappa chain deficiency. *Arthritis Rheum* 29: 532-3, 1986.
37. Nossent JC, Swaak AJG. Prevalence and significance of haematological abnormalities in patients with systemic lupus erythematosus. *Q J Med* 291: 605-12, 1991.
38. Pariente D, Anaya JM, Combe B, Jorgensen C, Emberger JM, Rossi JF, Sany J. Non-Hodgkin's lymphoma associated with primary Sjogren's syndrome. *Eur J Med* 1: 337-42, 1992.
39. Pavlidis NA, Drosos AA, Papadimitriou C, Talal N, Moutsopoulos HM. Lymphoma in Sjogren's syndrome. *Med Pediatr Oncol* 20: 279-83, 1992.
40. Pedro-Botet J, Coll J, Tomas S, Soriano JC, Gutierrez Cebollado J. Primary Sjogren's syndrome associated with chronic atrophic gastritis and pernicious anemia. *J Clin Gastroenterol* 16: 146-8, 1993.
41. Perez Pena F, Martinez SP, Sanchez RA, Lopez AG. [Selective deficiency of IgA: apropos of 3 cases with peculiar clinical manifestations, in 2 of them reappearing of IgA after immunosuppression therapy.] *Rev Clin Esp* 148: 521-3, 1978.
42. Pertovaara M, Pukkala E, Laippala P, Miettinen A, Pasternack A. A longitudinal cohort study of Finnish patients with primary Sjogren's syndrome: Clinical, immunological, and epidemiological aspects. *Ann Rheum Dis* 60: 467-72, 2001.
43. Petrasovicova V, Pavelka K Jr, Neuwirtova R, Korinkova P. Agranulocytosis in a patient with primary Sjogren's syndrome. *Clin Rheumatol* 9: 530-4, 1990.
44. Quiquandon I, Morel P, Lai J, Bauters F, Dresch C, Gluckman E, Sigaux F, Janin A. Primary Sjogren's syndrome and aplastic anaemia [letter]. *Ann Rheum Dis* 56: 438-41, 1997.
45. Ramakrishna R, Chaudhuri K, Sturgess A, Manoharan A. Haematological manifestations of primary Sjogren's syndrome: A clinicopathological study. *Q J Med* 83: 547-54, 1992.
46. Ramos-Casals M, Cervera R, Font J, Garcia-Carrasco M, Espinosa G, Reino S, Pallares L, Ingelmo M. Young onset of primary Sjogren's syndrome: Clinical and immunological characteristics. *Lupus* 7: 202-6, 1998.
47. Ramos-Casals M, Cervera R, Garcia-Carrasco M, Vidal J, Trejo O, Jimenez S, Costa J, Font J, Ingelmo M. Cytopenia and past human parvovirus B19 infection in patients with primary Sjogren's syndrome. *Semin Arthritis Rheum* 29: 373-8, 2000.
48. Ramos-Casals M, Cervera R, Yague J, Garcia-Carrasco M, Trejo O, Jimenez S, Morla RM, Font J, Ingelmo M. Cryoglobulinemia in primary Sjogren's syndrome: Prevalence and clinical characteristics in a series of 115 patients. *Semin Arthritis Rheum* 28: 200-5, 1998.
49. Ramos-Casals M, Garcia-Carrasco M, Cervera R, Gaya J, Halperin I, Ubieta I, Aymami A, Morla RM, Font J, Ingelmo M. Thyroid disease in primary Sjogren syndrome: Study in a series of 160 patients. *Medicine (Baltimore)* 79: 103-9, 2000.
50. Ramos-Casals M, Garcia-Carrasco M, Font J, Cervera R. Sjogren's syndrome and lymphoproliferative disease. In: Shoenfeld Y, Gershwin ME, eds. *Cancer and Autoimmunity*. Amsterdam: Elsevier, pp 55-80, 2000.
51. Rodriguez Cuartero A, Ceballos Torres A, Gomez del Cerro A. [Primary Sjogren's syndrome and IgA deficiency] [letter]. *Rev Clin Esp* 189: 299-300, 1991.

52. Schattner A, Friedman J, Klepfish A, Berrebi A. Immune cytopenias as the presenting finding in primary Sjogren's syndrome. *Q J Med* 93: 825-9, 2000.
53. Schattner A, Shtalrid M, Berrebi A. Autoimmune hemolytic anemia preceding Sjogren's syndrome. *J Rheumatol* 10: 482-4, 1983.
54. Skopouli FN, Dafni U, Ioannidis JP, Moutsopoulos HM. Clinical evolution, and morbidity and mortality of Primary Sjogren's syndrome. *Semin Arthritis Rheum* 29: 296-304, 2000.
55. Starkebaum G, Dancy JT, Arend WP. Chronic neutropenia: Possible association with Sjogren's syndrome. *J Rheumatol* 8: 679-84, 1981.
56. Steuer A, McCrea DJ, Colaco CB. Primary Sjogren's syndrome, ulcerative colitis and selective IgA deficiency. *Postgrad Med J* 72: 499-500, 1996.
57. Sugai S, Shimizu S, Tachibana J, Sawada M, Hirose Y, Takiguchi T, Konda S. Monoclonal gammopathies in patients with Sjogren's syndrome. *Jpn J Med* 27: 2-9, 1988.
58. Sutcliffe N, Inanc M, Speight P, Isenberg D. Predictors of lymphoma development in primary Sjogren's syndrome. *Semin Arthritis Rheum* 28: 80-7, 1998.
59. Talal N, Bunim JJ. Development of malignant lymphoma in the course of Sjogren's syndrome. *Am J Med* 36: 529-40, 1964.
60. Talal N. Clinical and pathogenetic aspects of Sjogren's syndrome. *Semin Clin Immunol* 6: 11-20, 1993.
61. 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 Sjogren's syndrome. *Arthritis Rheum* 39: 767-72, 1996.
62. Usui K, Anzai C, Sano K, Kumazaki S, Ishihara T. [Primary Sjogren's syndrome with pulmonary hypertension.] *Nihon Koyuki Gakkai Zasshi* 36: 478-81, 1998.
63. Valesini G, Priori R, Bavoillot D, Osborn J, Danieli MG, Del Papa N, Gerli R, Pietrogrande M, Sabbadini MG, Silvestris F, Valsecchi L. Differential risk of non-Hodgkin's lymphoma in Italian patients with primary Sjogren's syndrome. *J Rheumatol* 24: 2376-80, 1997.
64. Vitali C, Bombardieri S, Moutsopoulos HM, Balestrieri G, Bencivelli W, Bernstein RM, Bjerrum KB, Braga S, Coll J, de Vita S, Drosos AA, Ehrenfeld M, Hatron PY, Hay EM, Isenberg DA, Janin A, Kalden JR, Kater L, Kontinnen YT, Maddison PJ, Maini RN, Manthorpe R, Meyer O, Ostuni P, Pennece Y, Prause JU, Richards A, Sauvezie B, Shiody M, Sciuto M, Scully C, Shoenfeld Y, Skopouli FN, Smolen JS, Snaith ML, Tishler M, Todesco S, Valesini G, Venables PJW, Wattiaux MJ, Youinou P. Preliminary criteria for the classification of Sjogren's syndrome. *Arthritis Rheum* 36: 340-7, 1993.
65. Voulgarelis M, Dafni UG, Isenberg DA, Moutsopoulos HM. Malignant lymphoma in primary Sjogren's syndrome. A multicenter, retrospective, clinical study by the European Concerted Action on Sjogren's syndrome. *Arthritis Rheum* 42: 1765-72, 1999.
66. Wanchu A, Bamberg P, Sud A, Chawla Y, Vaiphei K, Deodhar SD. Autoimmune hepatitis in a patient with primary Sjogren's syndrome and selective IgA deficiency. *Trop Gastroenterol* 19: 62-3, 1998.
67. Wegelius O, Fyhrquist F, Adner P-L. Sjogren's syndrome associated with vitamin B12 deficiency. *Acta Rheumatol Scand* 16: 184-90, 1970.
68. Whaley K, Webb J, McAvoy BA, Hughes GR, Lee P, Mac Sween RN, Buchanan WW. Sjogren's syndrome. II. Clinical associations and immunological phenomena. *Q J Med* 42: 513-48, 1973.
69. Williamson J, Paterson RW, McGavin DD, Greig WR, Whaley K. Sjogren's syndrome in relation to pernicious anaemia and idiopathic Addison's disease. *Br J Ophthalmol* 54: 31-6, 1970.
70. Yamato E, Fujioka Y, Masugi F, Nakamaru M, Tahara Y, Kurata Y, Oshihara T. Autoimmune neutropenia with anti-neutrophil autoantibody associated with Sjogren's syndrome. *Am J Med Sci* 300: 102-3, 1990.
71. Yoshida H, Wakashin M, Okuda K. Successful treatment of aplastic anemia associated with chronic thyroiditis and Sjogren's syndrome. *J Rheumatol* 13: 1189-90, 1986.
72. 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* 24: 342-5, 1995.

Circulating Monoclonal Immunoglobulins in Sjögren Syndrome

Prevalence and Clinical Significance in 237 Patients

*Pilar Brito-Zerón, MD, Manuel Ramos-Casals, MD, PhD, Norma Nardi, MD,
Ricard Cervera, MD, PhD, Jordi Yagüe, MD, PhD, Miguel Ingelmo, MD, PhD,
and Josep Font, MD, PhD*

Abstract: We conducted the current study to analyze the prevalence and clinical significance of circulating monoclonal immunoglobulins in patients with Sjögren syndrome (SS), focusing on the association with extraglandular features, immunologic markers, hematologic neoplasia, and hepatitis C virus (HCV) infection. We performed serum immunoelectrophoresis in 200 patients with primary SS and 37 patients with HCV-related SS. All patients fulfilled 4 or more of the 1993 European classification criteria for SS.

Of the 200 patients with primary SS, 35 (18%) presented circulating monoclonal immunoglobulins. The monoclonal bands identified were 20 IgG (13 κ , 7 λ), 10 IgM (5 κ , 5 λ), 2 IgA κ , and 3 free circulating light chains. Of the 37 SS-HCV patients, 16 (43%) had circulating monoclonal immunoglobulins. The monoclonal bands identified were 10 IgM κ , 5 IgG λ , and 1 free light λ chain. Compared with primary SS patients, SS-HCV patients presented a higher frequency of monoclonal immunoglobulins (43% vs 18%, $p = 0.001$), with monoclonal IgM κ being the most frequent monoclonal band. Six (12%) of the 51 SS patients with circulating monoclonal immunoglobulins presented hematologic neoplasia, compared with 3 (1.6%) of those without monoclonal immunoglobulins ($p = 0.004$; odds ratio = 8.13; 95% confidence intervals, 1.64–51.54). In 2 of the 6 patients with monoclonal immunoglobulins and lymphoproliferative disorders, a change of the monoclonal component was detected in previous immunoelectrophoresis determinations before the development of hematologic neoplasia.

Circulating monoclonal immunoglobulins were detected in nearly 20% of patients with primary SS, with monoclonal IgG being the most frequent type of immunoglobulin detected. In SS-

HCV patients, the prevalence of monoclonal immunoglobulins was higher (43%), with monoclonal IgM being the most frequent type found. SS-HCV patients presented a more restrictive monoclonal expression (limited to either monoclonal IgM κ or monoclonal IgG λ) than primary SS patients, who showed all types of heavy and light chains.

(*Medicine* 2005;84:90–97)

Abbreviations: ANA = antinuclear antibodies, ESR = erythrocyte sedimentation rate, HCV = hepatitis C virus, IE = immunoelectrophoresis, RF = rheumatoid factor, SS = Sjögren syndrome.

INTRODUCTION

Sjögren syndrome (SS) is a systemic autoimmune disease that affects mainly the exocrine glands and usually presents as persistent dryness of the mouth and eyes due to functional impairment of the salivary and lacrimal glands⁹. In the absence of an associated systemic autoimmune disease, patients with this condition are classified as having primary SS. The histologic hallmark is a focal lymphocytic infiltration of the exocrine glands, and the spectrum of the disease extends from an organ-specific autoimmune disease (autoimmune exocrinopathy)²² to a systemic process with diverse extraglandular manifestations^{13,26}.

Monoclonal gammopathies constitute a group of disorders characterized by the clonal proliferation of plasma cells that produce a homogenous monoclonal protein. In the absence of a malignant disorder, patients with monoclonal gammopathies are classified as having monoclonal gammopathy of undetermined significance¹⁹. However, this asymptomatic disorder requires routine clinical and analytical surveillance, since some patients with monoclonal gammopathy of undetermined significance may develop an overt hematologic neoplasia, mainly multiple myeloma⁴². Studies performed in the 1980s described the presence of monoclonal immunoglobulins in urine of SS patients^{31,38} and the association of monoclonal immunoglobulins with

From the Departments of Autoimmune Diseases (PB-Z, MR-C, NN, RC, MI, JF) and Immunology (JY), Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi I Sunyer (IDIBAPS), Hospital Clínic, Facultat de Medicina, Universitat de Barcelona, Barcelona, Spain.

Address reprint requests to: Dr. Manuel Ramos-Casals, Servei de Malalties Autoimmunes, Hospital Clínic, C/Villarroel, 170, 08036-Barcelona, Spain.

Fax: 34-93-2275774; e-mail: mramos@clinic.ub.es.

Copyright © 2005 by Lippincott Williams & Wilkins

ISSN: 0025-7974/05/8402-0090

DOI: 10.1097/01.md.0000157398.37679.47

extraglandular manifestations and lymphoproliferative disorders; however, the clinical significance of serum monoclonal immunoglobulins has not often been studied in large series of patients with SS^{21,32,36}.

We conducted the current study to analyze the prevalence and clinical significance of circulating monoclonal immunoglobulins in patients with SS, focusing on the association of monoclonal immunoglobulins with extraglandular features, immunologic markers, hematologic neoplasia, and hepatitis C virus (HCV) infection.

PATIENTS AND METHODS

Serum immunoelectrophoresis (IE) was performed in 237 consecutive patients with SS: 200 with primary SS and 37 with HCV-associated SS. Of the 200 patients with primary SS, 187 (94%) were female and 13 (6%) were male, with a mean age of 59.0 years (range, 22–84 yr). Of the 37 patients with HCV-related SS, 31 (84%) were female and 6 (16%) were male, with a mean age of 68.7 years (range, 49–83 yr). All patients fulfilled 4 or more of the 1993 European classification criteria for SS³⁷ (including as a mandatory criterion either positive immunologic markers or salivary lip biopsy). A protocol form was used to record retrospectively the cumulative clinical and serologic characteristics of patients who were seen consecutively at the autoimmune diseases department as either inpatients or outpatients between 1995 and 2003.

We analyzed serum monoclonal immunoglobulins by immunofixation electrophoresis on agarose gels with specific antisera to IgG, IgM, IgA, and κ and λ chains. The immunofixation was performed with a Helena Immunofixation Agarose Kit (Helena Laboratories, Beaumont, TX) following the manufacturer's recommended procedure. Other immunologic tests included antinuclear antibodies (ANA) (indirect immunofluorescence using mouse liver/kidney/stomach as substrates), antimitochondrial antibodies, anti-parietal cell gastric antibodies, antismooth muscle antibodies, and type-1 antiliver-kidney microsome antibodies (indirect immunofluorescence), precipitating antibodies to the extractable nuclear antigens Ro/SS-A and La/SS-B (ELISA), and rheumatoid factor (RF) (latex fixation and Waaler-Rose tests). Complement components (C3 and C4) were measured by nephelometry (Behring BNA nephelometer) and CH50 by Lachmann's hemolytic technique. Serum cryoglobulins were measured after centrifugation. Blood samples were obtained and maintained at 37 °C for 30 minutes before separation. Serum was prepared by centrifuging at 37 °C for 10 minutes at 2,500 rpm. Fresh, centrifuged serum was incubated at 4 °C for 7 days after collection, and examined for cryoprecipitation. Cryoglobulins were further analyzed by immunofixation when more than 5% of cryoprecipitate was available.

Serum samples were tested for HCV by a third-generation enzyme-linked immunoabsorbent assay (Ortho 3.0 Diagnostic Systems, Neckargemund, Germany). In anti-HCV-positive serum samples, the presence of HCV-RNA was analyzed by polymerase chain reaction (Promega, Madison, WI).

The chi-square and the Fisher exact tests were applied to analyze qualitative differences. For comparison of quantitative parameters, the Student t test was used in large samples of similar variance, and the nonparametric Mann-Whitney U test for small samples. Statistical significance was established at $p < 0.05$. Statistical analysis was performed using the SPSS program (SPSS, Chicago, IL).

RESULTS

Circulating Monoclonal Immunoglobulins in Primary SS

Of the 200 patients with primary SS, 35 (18%) presented circulating monoclonal immunoglobulins (Table 1). Thirty (86%) were women and 5 (14%) were men, with a mean age at SS diagnosis of 61 years (range, 23–80 yr). Extraglandular involvement was found in 27 (77%) patients: the most frequent clinical features were articular involvement, found in 14 (40%) patients; pulmonary involvement in 8 (23%), Raynaud phenomenon in 7 (20%), and cutaneous vasculitis in 7 (20%) patients. The main analytical data were hypergammaglobulinemia in 17 of 33 (52%) patients, erythrocyte sedimentation rate (ESR) >50 mm/hr in 17 (49%), anemia in 13 (37%), leukopenia in 8 (23%), and thrombocytopenia in 7 (20%). The main immunologic features were ANA in 27 (77%) patients, RF in 16 (46%), anti-Ro/SS-A in 16 (46%), anti-La/SS-B in 13 (37%), hypocomplementemia in 6/33 (18%), and circulating cryoglobulins in 6 of 33 (18%) patients.

The circulating monoclonal bands identified by IE were monoclonal IgG in 20 patients (13 κ and 7 λ), monoclonal IgM in 10 (5 κ and 5 λ), IgA in 2 (both κ), and free circulating light chains in 3 (2 λ and 1 κ). Patients with circulating monoclonal immunoglobulins showed a higher prevalence of pulmonary involvement (23% vs 7%, $p = 0.007$), hypergammaglobulinemia (52% vs 23%, $p = 0.002$), ESR >50 mm/hr (49% vs 17%, $p < 0.001$), and cryoglobulins (18% vs 5%, $p = 0.022$) compared with those without circulating monoclonal immunoglobulins (see Table 1). Cryoprecipitate was analyzed by immunofixation in 3 of the 6 cryoglobulinemic patients with serum circulating monoclonal immunoglobulins, detecting the same monoclonal band as that observed in serum (IgM κ) in all 3. No significant differences were found when comparing patients according to the type of heavy (IgG vs IgM) or light chain (κ vs λ).

TABLE 1. Characteristics of Patients With Primary SS According to the Presence or Absence of Circulating Monoclonal Immunoglobulins

	Primary SS Without Monoclonal Immunoglobulins (n = 165) No. (%)	Primary SS With Monoclonal Immunoglobulins (n = 35) No. (%)	p Value
Female gender	157 (95)	30 (86)	0.055
Raynaud phenomenon	25 (15)	7 (20)	0.647
Parotidomegaly	29 (18)	8 (23)	0.623
Articular involvement	62 (38)	14 (40)	0.938
Peripheral neuropathy	14 (9)	5 (14)	0.338
Cutaneous vasculitis	18 (11)	7 (20)	0.160
Renal involvement	6 (4)	3 (9)	0.194
Pulmonary involvement	11 (7)	8 (23)	0.007
Anemia (<11 g/dL)	32 (19)	13 (37)	0.043
Leukopenia (<4 × 10 ⁹ /mm ³)	52 (32)	8 (23)	0.417
Thrombocytopenia (<150 × 10 ⁹ /mm ³)	21 (13)	7 (20)	0.287
Hypergammaglobulinemia (>25%)	33/145 (23)	17/33 (52)*	0.002
ESR >50 mm/hr	27/161 (17)	17 (49)	<0.001
ANA	120/161 (75)	27 (77)	0.914
Anti-Ro/SS-A	62/162 (38)	16 (46)	0.531
Anti-La/SS-B	36/162 (22)	13 (37)	0.101
RF	50/159 (31)	16 (46)	0.122
Cryoglobulins	7/136 (5)	6/33 (18)*	0.022

*Analysis not performed in 2 patients.

Circulating Monoclonal Immunoglobulins in HCV-Associated SS

Sixteen (43%) of the 37 patients with HCV-associated SS had circulating monoclonal immunoglobulins: 10 monoclonal IgM (all κ), 5 monoclonal IgG (all λ) and 1 free light λ chain (Table 2). Eleven (69%) patients were women and 5 (31%) were men, with a mean age at diagnosis of HCV infection of 66 years (range, 46–83 yr) and a mean age at SS diagnosis of 62 years (range, 26–80 yr). The main clinical manifestations of HCV-associated SS patients with circulating monoclonal immunoglobulins were vasculitis in 8 (50%), articular involvement in 7 (44%), thyroid involvement in 5 (31%), and peripheral neuropathy in 4 (25%) patients. The main immunologic features were hypocomplementemia in 13 (81%) patients, cryoglobulins in 13 (81%), RF in 11 (69%), and ANA in 9 (56%). Immunofixation of cryoprecipitate was performed in 6 of the 13 patients with cryoglobulins and serum monoclonal immunoglobulins. One patient had biclonal IgM κ in the cryoprecipitate although monoclonal IgM κ was detected in serum IE. The remaining 5 patients had the same monoclonal band in the cryoprecipitate as in serum (IgM κ).

Compared with patients with primary SS, patients with HCV-associated SS presented a higher prevalence of mono-

clonal immunoglobulins (43% vs 18%, $p = 0.001$) with a higher frequency of monoclonal IgM κ (63% vs 14%, $p < 0.001$) but a lower frequency of monoclonal IgG κ (0% vs 37%, $p = 0.004$) (see Table 2). In spite of the higher prevalence of monoclonal immunoglobulins in HCV-associated SS, the monoclonal expression was overwhelmingly restricted to monoclonal IgM κ and monoclonal IgG λ , while in patients with primary SS, a wider range of monoclonal bands, including each type of heavy and light chains, was observed. In addition, patients with HCV-associated SS presented a higher frequency of cryoglobulins (81% vs 18%, $p < 0.001$) and a tendency to more frequent development of hematologic neoplasia compared with primary SS patients (25% vs 6%, $p = 0.069$).

Association of Circulating Monoclonal Immunoglobulins With Hematologic Neoplasia

Of the 51 SS patients with circulating monoclonal immunoglobulins, 6 presented hematologic neoplasia, a higher prevalence than was observed in those without monoclonal immunoglobulins (12% vs 1.6%, $p = 0.004$; odds ratio = 8.13; 95% confidence intervals, 1.64–51.54) (Table 3). Of these 6 patients, 2 had primary SS and 4 had SS associated with HCV infection. Of the 2 patients with primary

TABLE 2. Characteristics of Circulating Monoclonal Immunoglobulins in Patients With SS According to the Presence or Absence of Associated HCV Infection

	Primary SS With Monoclonal Immunoglobulins (n = 35) No. (%)	HCV-SS With Monoclonal Immunoglobulins (n = 16) No. (%)	p Value
Serum IE (+)/total patients	35/200 (18)	16/37 (43)	0.001
Monoclonal IgGκ	13 (37)	0 (0)	0.004
Monoclonal IgGλ	7 (20)	5 (31)	0.481
Monoclonal IgMκ	5 (14)	10 (63)	<0.001
Monoclonal IgMλ	5 (14)	0 (0)	0.167
Monoclonal IgAκ	2 (6)	0 (0)	1.000
Free light chains κ : λ	21:14	10:6	0.889
Change of monoclonal component	1 (3)	2 (19)	0.085
Immunoglobulins switch	1 (3)	1 (6)	0.533
Biclonal gammopathy	0 (0)	1 (6)	0.313
Cryoglobulins	6/33 (18)	13 (81)	<0.001
Lymphoproliferative disorder	2 (6)	4 (25)	0.069

SS, 1 developed an extranodal marginal zone B-cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue involving the parotid gland, stomach, and bone marrow 2 years after the detection of monoclonal IgMλ, and the other patient developed a T-cell-type large granular lymphocyte leukemia 6 years after the detection of monoclonal IgGκ and coinciding with the switch from monoclonal IgGκ to monoclonal IgGλ.

Of the 4 (25%) patients with SS associated with HCV infection who presented circulating monoclonal immunoglobulins and hematologic neoplasia, 1 developed a lymphoplasmacytic lymphoma 3 years after the detection of monoclonal IgMκ. The second patient, who presented a transient biclonal gammopathy (IgMκ/IgGλ), developed a mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma 6 years after the detection of IgMκ. The third patient developed a mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma affecting the left eye 3 years after the detection of monoclonal IgMκ. The fourth patient developed Waldenström macroglobulinemia simultaneously with the detection of IgGλ. All 4 patients had positive cryoglobulins.

DISCUSSION

The existence of circulating monoclonal immunoglobulins is considered to be a detectable serum expression of a monoclonal B-cell population, associated in most cases with hematologic processes either as malignant neoplasia (mainly multiple myeloma and lymphoma) or as its potential precursors (monoclonal gammopathy of undetermined significance and pseudolymphoma). Although primary SS is considered a crossroad disease between autoimmunity and lymphoproliferation, the clinical significance of circulating monoclonal components has rarely been studied. In the 1980s, some studies described monoclonal bands in the urine of SS patients^{31,38}. Walters et al³⁸ reported 3 patients with SS in whom the detection of urinary monoclonal free light chains was followed by the development of lymphoma, suggesting that free light chains could be an early diagnostic clue for the development of lymphoma in SS patients. To our knowledge, the first study on monoclonal immunoglobulins in serum of SS patients was performed in 1983 by Moutsopoulos et al²¹, who found free circulating monoclonal λ chains in 67% of 21 SS patients, with 1 also

TABLE 3. Characteristics of Patients With SS and Circulating Monoclonal Immunoglobulins Who Developed Hematologic Neoplasia

Patient	Sex/Age (yr)	Extraglandular Feature	Immunologic Feature	HCV	Serum IE	Switch/Biclonality	Hematologic Neoplasia
1	M/68	Pulmonary involvement	Cryo (+)	–	IgGκ	From IgGκ to IgGλ	T-cell lymphoma
2	F/63	Pulmonary and articular involvement	ANA (+)	–	IgMλ	–	B-cell lymphoma
3	F/65	Articular involvement, vasculitis	RF (+), Cryo (+)	+	IgMκ	Transient IgMκ/IgGλ	B-cell lymphoma
4	F/72	Pancreatic involvement	RF (+), Cryo (+)	+	IgMκ	–	B-cell lymphoma
5	M/70	Vasculitis, PNS, renal involvement	RF (+), Cryo (+)	+	IgMκ	–	B-cell lymphoma
6	M/80	–	ANA (+), Cryo (+)	+	IgGλ	–	WM

Abbreviations: PNS = peripheral nervous system involvement; Cryos = cryoglobulins; WM = Waldenström macroglobulinemia.

TABLE 4. Prevalence of Circulating Monoclonal Immunoglobulins in Patients With Primary SS, Present and Previous Reports

First Author, Year (Ref)	Country	Total Patients With Primary SS	Patients With Monoclonal Immunoglobulins
Moutsopoulos, 1983 (21)	Greece	21	14
Pariente, 1992 (25)	France	62	5
Sibilia, 1999 (29)	France	150	37
Present report, 2005	Spain	200	35
TOTAL		433	91 (21%)

Abbreviations: Ref = reference.

presenting IgM λ . As seen in Table 4, 91 (21%) of 433 SS patients included in 4 studies (21, 25, 29, present report) had monoclonal immunoglobulins in serum. Thus, it seems that the detection of serum monoclonal immunoglobulins is a frequent immunologic event in patients with primary SS.

In the current study, the most frequent type of circulating monoclonal immunoglobulin in patients with primary SS was monoclonal IgG (57%), and the type of light chain predominantly found was κ , found in 21 (60%) patients. Table 5 summarizes the reports of patients with primary SS and serum monoclonal immunoglobulins; most were case reports in association with hematologic neoplasia. Of the total 129 patients in whom the type of monoclonal immunoglobulin was specified, 56 (43%) presented monoclonal IgG, 36 (28%) monoclonal IgM, 14 (11%) monoclonal IgA, and 22 (17%) free light chains; biclonal gammopathy was found in only 1 (1%) patient.

We found a higher frequency of pulmonary involvement and analytical abnormalities (anemia, hypergammaglobulinemia, elevated ESR and cryoglobulins), suggesting that SS patients with circulating monoclonal immunoglobulins have a more active pattern of disease expression. All patients with pulmonary involvement presented clinical symptoms (dry cough, dyspnea and/or hemoptysis) and abnormal radiographic findings (chest X-ray and pulmonary CT scan). The most frequent pulmonary involvement was interstitial lung disease, found in 4 (50%) cases, followed by bronchiectasias in 3 (38%), and chronic obstructive pulmonary disease in 1 (12%). Patients without monoclonal immunoglobulins showed a lower prevalence of pulmonary fibrosis than those with monoclonal immunoglobulins (27% vs 50%) although the difference was not statistically significant. However, the association between circulating monoclonal immunoglobulins and hypergamma-

globulinemia suggests that the appearance of a monoclonal B-cell population seems to be more frequent in those primary SS patients with the highest B-cell hyperactivity. In addition, nearly 50% of our patients with circulating monoclonal immunoglobulins presented an ESR >50 mm/hr, reflecting the high amount of circulating serum proteins (including both monoclonal and polyclonal immunoglobulins). In contrast, no significant associations were detected between monoclonal immunoglobulins and the main immunologic markers of primary SS except for cryoglobulinemia, which was more frequently detected in primary SS patients with monoclonal immunoglobulins than in those without. Thus, 6 patients with primary SS and serum monoclonal immunoglobulins had cryoglobulinemia, although only 3 had a sufficient amount of cryoprecipitate for testing by immunofixation. These 3 patients had type II mixed cryoglobulinemia (monoclonal IgM κ + polyclonal IgG), with monoclonal IgM κ also being the monoclonal band detected in serum IE. Thus, in patients with primary SS, detection of serum monoclonal immunoglobulins may reflect the presence of cryoglobulinemia, with the monoclonal component detected in serum IE being the same as that observed in the cryoprecipitate.

In this study, 2 (6%) patients with primary SS and serum monoclonal immunoglobulins presented hematologic neoplasia, reflecting the prevalences found in other series, which range from 7% to 8%^{21,29}. Including our patients, 31 patients with primary SS and circulating monoclonal immunoglobulins associated with hematologic neoplasia have been reported (see Table 5), with IgM κ being the most common type of circulating monoclonal immunoglobulin found in non-Hodgkin lymphoma (n = 13) and IgG κ in multiple myeloma (n = 4).

Peripheral monoclonal expression differs in frequency and heterogeneity in patients with SS associated with chronic HCV infection compared with those with primary SS. We found a higher prevalence (43%) of circulating monoclonal immunoglobulins in patients with HCV-associated SS. IgM κ was the most common type of circulating monoclonal immunoglobulin, which was closely related to mixed cryoglobulinemia. To our knowledge only 1 study³ has analyzed the prevalence of circulating monoclonal immunoglobulins in chronic HCV infection, finding a prevalence of 11% in 239 patients. Conversely, there have been several studies on HCV in monoclonal gammopathies^{7,20,30}, with prevalences ranging widely from 4% to 41%. Another noteworthy finding was that HCV-associated SS patients with circulating monoclonal immunoglobulins showed a more restrictive monoclonal expression (limited to either monoclonal IgM κ or monoclonal IgG λ) than patients with primary SS (who showed all types of monoclonal heavy and light chains). This suggests that HCV may play an important role in the clonal selection of specific B cells, with a more

TABLE 5. Patients With Primary SS With Circulating Monoclonal Immunoglobulins in Serum: Type Of Monoclonal Immunoglobulin and Association With Lymphoproliferation, Present and Previous Reports

First Author, Year (Ref)	Country	Patients With Monoclonal Immunoglobulins	Type of Monoclonal Immunoglobulin	Lymphoproliferation
Zulman, 1978 (44)	United States	1	IgMκ	Lymphoma
Hopper, 1979 (16)	United States	1	IgMκ/ IgGκ	WM
Moutsopoulos, 1983 (21)	Greece	14	Free λ light chain (n = 13), IgMλ (n = 1)	Pseudolymphoma (n = 1)
Yamada, 1984 (39)	Japan	1	IgMκ	Lymphoma
Askari, 1985 (4)	United States	1	IgAκ	Lymphoma
Walters, 1986 (38)	England	2	IgMκ; IgMλ	Lymphoma (n = 2)
Bergonzi, 1987 (6)	Italy	1	IgAκ	–
Casari, 1987 (8)	Italy	1	IgGκ	Myeloma
Fitzgerald, 1987 (12)	Australia	1	IgMκ	–
Taketatsu, 1988 (33)	Japan	1	IgMκ	–
Youinou, 1988 (41)	France	5	Free λ light chain (n = 3); IgGλ (n = 2)	–
Pariente, 1992 (25)	France	5	IgMκ (n = 1); free κ light chain (n = 1); NR (n = 3)	Lymphoma (n = 2)
Shokri, 1993 (28)	Iran	5	IgMκ (n = 5)	WM (n = 1), lymphoma (n = 1)
Jubert, 1993 (17)	France	1	IgMκ	Lymphoma
Hayashi, 1993 (15)	Japan	1	IgMκ	Lymphoma
Trautzl, 1993 (35)	Germany	1	IgAκ	–
Ota, 1995 (24)	Japan	1	IgGλ	MM
Zufferey, 1995 (43)	France	3	IgGλ (n = 1), IgMκ (n = 1), free κ light chain (n = 1)	Lymphoma (n = 3)
Akashi, 1996 (1)	Japan	1	Free λ light chain	MM
Kruize, 1996 (18)	Netherlands	1	IgMκ	–
Andonopoulos, 1997 (2)	Greece	2	IgMκ (n = 2)	Lymphoma (n = 2)
Royer, 1997 (27)	France	3	IgMκ (n = 3)	Lymphoma (n = 3)
Yamasaki, 1998 (40)	Japan	2	IgAκ (n = 2)	Lymphoma (n = 2)
Sibilia, 1999 (29)	France	37	IgGκ (n = 15); IgGλ (n = 13); IgAλ (n = 3); IgMκ (n = 2); IgMλ (n = 2); IgAκ (n = 2)	MM (n = 3)
Fadilah, 1999 (11)	Malaysia	1	IgAλ	MM
Nagasaki, 1999 (23)	Japan	1	IgAλ	Pseudolymphoma
Terpos, 2000 (34)	Greece	1	IgGκ	MM
Harada, 2001 (14)	Japan	1	IgGκ	MM
Ben Ghorbel, 2003 (5)	France	1	IgGλ	MM
Present report, 2005	Spain	35	IgGκ (n = 13); IgGλ (n = 7); IgMκ (n = 5); IgMλ (n = 5); IgAκ (n = 2); free λ (n = 2) and free κ (n = 1) light chains	Lymphoma (n = 2)
TOTAL	-	132		

Abbreviations: See previous tables. MM = multiple myeloma; NR = not reported.

restricted use of specific gene segments in assembling the IgR variable regions¹⁰. In addition, circulating monoclonal immunoglobulins were more closely related to cryoglobulins in patients with HCV-associated SS than in patients with primary SS: cryoglobulins were found in 13 of the 16 HCV-

associated SS patients with monoclonal immunoglobulins. In these patients, a close correlation was observed between the monoclonal Ig detected in serum IE and that observed in cryoprecipitate IE, except in 1 patient who presented a biclonal IgMκ in the cryoprecipitate and a monoclonal IgMκ

observed in serum. However, the presence of circulating monoclonal immunoglobulins in patients with SS is more indicative of cryoglobulinemia or lymphoma than of a possible underlying HCV infection.

Six (12%) patients with SS and monoclonal immunoglobulins presented hematologic neoplasia, a higher prevalence than that observed in SS patients without circulating monoclonal immunoglobulins. Two of the 6 had primary SS and 4 had HCV-associated SS, and 5 presented positive cryoglobulins. The monoclonal components were monoclonal IgM κ in 3 cases, monoclonal IgG κ in 1, IgG λ in 1, and monoclonal IgM λ in 1 case. A change in the monoclonal component was observed in 2 cases before the development of neoplasia (1 patient with primary SS showing a switch of light chain, and 1 patient with HCV-SS with a transient biconality). To our knowledge, this is the first patient with HCV-associated SS, biconal gammopathy, and lymphoma reported to date. These findings suggest that sequential determinations of serum monoclonal immunoglobulins might detect possible changes in the monoclonal components, and these changes or switches of monoclonal immunoglobulins may be possible markers of an emergent hematologic neoplasia.

In conclusion, circulating monoclonal immunoglobulins were detected in nearly 20% of patients with primary SS, with monoclonal IgG being the most frequent type of immunoglobulin detected. In patients with HCV-associated SS, the prevalence of monoclonal immunoglobulins was higher (43%) with monoclonal IgM being the most frequent type of band found. Patients with HCV-associated SS presented a more restrictive monoclonal expression (limited to either monoclonal IgM κ or monoclonal IgG λ) than patients with primary SS (who showed all types of heavy and light chains). The main features associated with the presence of circulating monoclonal immunoglobulins were hypergammaglobulinemia, cryoglobulinemia, and hematologic neoplasia. From a clinical perspective, we recommend the inclusion of serum IE in the routine immunologic tests performed during the follow-up of patients with SS, both with and without associated chronic HCV infection, in order to detect (and follow-up on) the possible emergence of a monoclonal B-cell subpopulation susceptible to the development of a hematologic malignancy.

ACKNOWLEDGMENT

We thank David Buss for editorial assistance.

REFERENCES

1. Akashi Y, Yoshizawa N, Kubota T, Oshikawa Y, Oda T, Ishida A, Nakabayashi I, Nishiyama J, Tazawa K. Primary biliary cirrhosis complicated with Sjogren syndrome and multiple myeloma. A case report. *Nephron*. 1996;73:730–732.
2. Andonopoulos AP, Tiniakou M, Melachrinou M, Sfountouris H, Bounas A, Zervas C, Zoumbos NC. Sjogren's syndrome in patients with newly diagnosed untreated non-Hodgkin's lymphoma. *Rev Rhum Engl Ed*. 1997;64:287–292.
3. Andreone P, Zignego AL, Cursaro C, Gramenzi A, Gherlinzoni F, Fiorino S, Giannini C, Boni P, Sabattini E, Pileri S, Tura S, Bernardi M. Prevalence of monoclonal gammopathies in patients with hepatitis C virus infection. *Ann Intern Med*. 1998;129:294–298.
4. Askari AD, Laqui CC, Rassiga AL, Hogrefe WR, Laipply TC. Small-cell lymphoma and Sjogren's syndrome. Lymphoplasmacytic subvariant of small-cell lymphoma with IgA/kappa immunoglobulin surface markers. *Arch Intern Med*. 1985;145:935–937.
5. Ben Ghorbel I, Khanfir M, Houman MH, Lamoum M, Lassoued H, Miled M, Haouet S, Bellil K. [Sjogren's syndrome associated with multiple myeloma]. *Rev Med Interne*. 2003;24:138–139.
6. Bergonzi C, Merlini GP, Morandi S, Bianchini E, Pavesi F, Bellotti V, Montecucco CM, Ascari E. Selective bone marrow involvement of lymphoplasmacytic cells secreting monoclonal IgA rheumatoid factor in a patient with Sjogren's syndrome and serum hyperviscosity. *Ann Rheum Dis*. 1987;46:938–942.
7. Boudart D, Lucas JC, Muller JY, Le Carrer D, Planchon B, Harousseau JL. False positive hepatitis C virus antibody tests in paraproteinaemia. *Lancet*. 1990;336:63.
8. Casaril M, Venturini L, Pecci R, Bonazzi L, Menestrina F, Gabrielli GB, Corrocher R. A case of parotidial myeloma in Sjogren's syndrome. *Haematologica*. 1987;72:167–170.
9. Daniels TE, Fox PC. Salivary and oral components of Sjogren's syndrome. *Rheum Dis Clin North Am*. 1992;18:571–589.
10. De Re V, De Vita S, Gasparotto D, Marzotto A, Carbone A, Ferraccioli G, Boiocchi M. Salivary gland B cell lymphoproliferative disorders in Sjogren's syndrome present a restricted use of antigen receptor gene segments similar to those used by hepatitis C virus-associated non Hodgkin's [sic] lymphomas. *Eur J Immunol*. 2002;32:903–910.
11. Fadilah SA, Cheong SK. Multiple myeloma presenting as Sjogren's syndrome. *Am J Hematol*. 1999;61:217–218.
12. Fitzgerald S, Hurst NP, Pannal PR. Sjogren's syndrome, vasculitis and cryoglobulinaemia associated with a monoclonal IgM (kappa) paraprotein with rheumatoid factor activity. *Ann Rheum Dis*. 1987;46:485–487.
13. Garcia-Carrasco M, Ramos-Casals M, Rosas J, Pallares L, Calvo-Alen J, Cervera R, Font J, Ingelmo M. Primary Sjogren syndrome: clinical and immunologic disease patterns in a cohort of 400 patients. *Medicine (Baltimore)*. 2002;81:270–280.
14. Harada Y, Egi Y, Honda Y, Shiota T, Hayashi T. [Multiple myeloma with Sweet disease developing from monoclonal gammopathy of undetermined significance and Sjogren's syndrome]. *Rinsho Ketsueki*. 2001;42:1176–1180.
15. Hayashi H, Uetake T, Onozawa Y, Okamura T, Ieki R, Sakamaki H, Kudo S, Kawaguchi K, Mochizuki M. [A case of primary pulmonary lymphoma associated with Sjogren syndrome and IgM monoclonal gammopathy confirmed by DNA rearrangement]. *Nihon Kyobu Shikkan Gakkai Zasshi*. 1993;31:69–75.
16. Hopper JE, Haren JM, Kmiecik TE. Evidence for shared idiotype expressed by the IgM, IgG, and IgA serum proteins of a patient with a complex multiple paraprotein disorder. *J Immunol*. 1979;122:2000–2006.
17. Jubert C, Cosnes A, Clerici T, Gaulard P, Andre P, Revuz J, Bagot M. Sjogren's syndrome and cutaneous B cell lymphoma revealed by anetoderma. *Arthritis Rheum*. 1993;36:133–134.
18. Kruize AA, Hene RJ, van der Heide A, Bodeutsch C, de Wilde PC, van Bijsterveld OP, de Jong J, Feltkamp TE, Kater L, Bijlsma JW. Long-term followup of patients with Sjogren's syndrome. *Arthritis Rheum*. 1996;39:297–303.
19. Kyle RA, Rajkumar SV. Monoclonal gammopathies of undetermined significance. *Rev Clin Exp Hematol*. 2002;6:225–252.
20. Marson P, Vicarioto M, De Silvestro G, Tenderini ML, Nardo G, Ongaro G. Anti-hepatitis C virus antibodies in monoclonal gammopathy: an appraisal using the second generation tests [letter]. *Haematologica*. 1992;77:188.
21. Moutsopoulos HM, Steinberg AD, Fauci AS, Lane HC, Papadopoulos NM. High incidence of free monoclonal lambda light chains in the sera of patients with Sjogren's syndrome. *J Immunol*. 1983;130:2663–2665.
22. Moutsopoulos HM. Sjogren's syndrome: autoimmune epithelitis. *Clin Immunol Immunopathol*. 1994;72:162–165.

23. Nagasaki M, Fujimoto T, Umemura Y, Nakamura S, Dohi K. [Primary Sjogren's syndrome presenting as unconsciousness associated with IgA-lambda M-protein]. *Nihon Rinsho Meneki Gakkai Kaishi*. 1999;22:151-157.
24. Ota T, Wake A, Eto S, Kobayashi T. Sjogren's syndrome terminating with multiple myeloma. *Scand J Rheumatol*. 1995;24:316-318.
25. Pariente D, Anaya JM, Combe B, Jorgensen C, Emberger JM, Rossi JF, Sany J. Non-Hodgkin lymphoma associated with primary Sjogren's syndrome. *Eur J Med*. 1992;1:337-342.
26. Ramos-Casals M, Font J, Garcia-Carrasco M, Brito MP, Rosas J, Calvo-Alen J, Pallares L, Cervera R, Ingelmo M. Primary Sjogren syndrome: hematologic patterns of disease expression. *Medicine (Baltimore)*. 2002;81:281-292.
27. Royer B, Cazals-Hatem D, Sibilia J, Agbalika F, Cayuela JM, Soussi T, Maloisel F, Clauvel JP, Brouet JC, Mariette X. Lymphomas in patients with Sjogren's syndrome are marginal zone B cell neoplasms, arise in diverse extranodal and nodal sites, and are not associated with viruses. *Blood*. 1997;90:766-775.
28. Shokri F, Mageed RA, Maziak BR, Talal N, Amos N, Williams BD, Jeffers R. Lymphoproliferation in primary Sjogren's syndrome. Evidence of selective expansion of a B cell subset characterized by the expression of cross-reactive idiotypes. *Arthritis Rheum*. 1993;36:1128-1136.
29. Sibilia J, Cohen-Solal J. Prevalence of monoclonal gammopathy and myeloma in a cohort of primary Sjogren's syndrome [abstract]. *Arthritis Rheum*. 1999;42(Suppl 9):S140.
30. Silvestri F, Barillari G, Fanin R, Zaja F, Infanti L, Patriarca F, Baccarani M, Pipan C, Falasca E, Botta GA. Risk of hepatitis C virus infection, Waldenstrom's macroglobulinemia, and monoclonal gammopathies. *Blood*. 1996;88:1125-1126.
31. Sugai S, Shimizu S, Konda S. Lymphoproliferative disorders in Japanese patients with Sjogren's syndrome. *Scand J Rheumatol Suppl*. 1986;61:118-122.
32. Sugai S, Shimizu S, Tachibana J, Imaoka S, Konda S. A high incidence of rheumatoid factor idiotypes in monoclonal proteins in the serum and in lymphoma cells in patients with Sjogren's syndrome. *J Autoimmun*. 1989;2:471-476.
33. Taketatsu M, Kaneko F, Hashimoto K, Shima K, Kitoh M, Hamada T, Honda Y. [A case of Sjogren's syndrome with a marked increase of rheumatoid factor activity combined with monoclonal immunoglobulinemia (IgM-kappa)]. *Nippon Naika Gakkai Zasshi*. 1988;77:656-660.
34. Terpos E, Angelopoulou MK, Variami E, Meletis JC, Vaiopoulos G. Sjogren's syndrome associated with multiple myeloma. *Ann Hematol*. 2000;79:449-451.
35. Trautzl U. [A case from practice (281). Sjogren syndrome. Monoclonal gammopathy, IgA-Type κ]. *Schweiz Rundsch Med Prax*. 1993;82:1294-1295.
36. 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 Sjogren's syndrome. *Arthritis Rheum*. 1996;39:767-772.
37. Vitali C, Bombardieri S, Moutsopoulos HM, Balestrieri G, Bencivelli W, Bernstein RM, Bjerrum KB, Braga S, Coll J, de Vita S, Drosos AA, Ehrenfeld M, Hatron PY, Hay EM, Isenberg DA, Janin A, Kalden JR, Kater L, Kontinen YT, Maddison PJ, Maini RN, Manthorpe R, Meyer O, Ostuni P, Penne Y, Prause JU, Richards A, Sauvezie B, Shiodt M, Sciuto M, Scully C, Shoenfeld Y, Skopouli FN, Smolen JS, Snaith ML, Tishler M, Todesco S, Valesini G, Venables PJW, Wattiaux MJ, Youinou P. Preliminary criteria for the classification of Sjogren's syndrome. Results of a prospective concerted action supported by the European Community. *Arthritis Rheum*. 1993;36:340-347.
38. Walters MT, Stevenson FK, Herbert A, Cawley MI, Smith JL. Lymphoma in Sjogren's syndrome: urinary monoclonal free light chains as a diagnostic aid and a means of tumour monitoring. *Scand J Rheumatol Suppl*. 1986;61:114-117.
39. Yamada T, Miyasaka N, Nishido T, Okuda M, Murata H. A case of gastric plasmacytoma associated with Hashimoto's disease, primary biliary cirrosis and Sjogren's syndrome. *Jpn J Clin Immunol*. 1984;7:118-124.
40. Yamasaki S, Matsushita H, Tanimura S, Nakatani T, Hara S, Endo Y, Hara M. B-cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue of the thymus: a report of two cases with a background of Sjogren's syndrome and monoclonal gammopathy. *Hum Pathol*. 1998;29:1021-1024.
41. Youinou P, Papadopoulos NM, Katsikis P, Penne YL, Jouquan J, Lelong A, Moutsopoulos HM. Monoclonal immunoglobulins in the serum of patients with primary Sjogren's syndrome. *Clin Exp Rheumatol*. 1988;6:247-252.
42. Zandecki M, Genevieve F, Jeco P, Grosbois B. [Monoclonal gammopathies of undetermined significance]. *Rev Med Interne*. 2000;21:1060-1074.
43. 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;24:342-345.
44. Zulman J, Jaffe R, Talal N. Evidence that the malignant lymphoma of Sjogren's syndrome is a monoclonal B-cell neoplasm. *N Engl J Med*. 1978;299:1215-1220.

Sarcoidosis or Sjögren Syndrome?

Clues to Defining Mimicry or Coexistence in 59 Cases

Manuel Ramos-Casals, MD, PhD, Pilar Brito-Zerón, MD, Mario García-Carrasco, MD, PhD,
and Josep Font, MD, PhD

Abstract: We present 5 new cases of coexisting sarcoidosis and Sjögren syndrome (SS) and review the literature for additional cases in order to analyze the clinical, immunologic, and histologic characteristics that may help physicians differentiate the mimicry of SS by sarcoidosis from a true coexistence of both autoimmune diseases. We considered the coexistence of sarcoidosis with SS to be when patients presented specific histologic patterns of both diseases, simultaneously or at different times.

Fifty-nine patients were included in the analysis (54 identified in the literature search plus our 5 unpublished cases): 49 (83%) patients were female and 10 (17%) were male, with a mean age at diagnosis of 50 years. According to the histopathologic examination of the exocrine glands performed in 53 cases, we defined coexistence of sarcoidosis and SS in 28 cases, while in the remaining 25 patients, sarcoidosis mimicked SS. Clues to identifying when sarcoidosis coexists with SS were a higher prevalence of systemic manifestations (arthritis and uveitis) and positive immunologic parameters (antinuclear antibodies, rheumatoid factor, and anti-Ro/SS-A), as well as the existence of a focal sialadenitis (Chisholm-Mason score grades III–IV, with a CD4+ lymphocytic infiltration) in the salivary gland biopsy. In patients first diagnosed with primary SS, the appearance of some clinical features such as hilar adenopathies, uveitis, or hypercalcemia leads to the diagnosis of coexisting sarcoidosis. A careful application of the new American-European consensus criteria had a sensitivity of 93% and a specificity of 92% in identifying when SS coexists with sarcoidosis.

In conclusion, the association of sarcoidosis with SS leads to a true coexistence of both diseases in more than half the patients described in the literature, while in the remaining patients, sarcoidosis mimics SS. In light of these results, sarcoidosis should not be considered as an exclusion criterion for the diagnosis of

SS, and in patients with a suspected overlap of the two diseases, application of the new American-European consensus criteria for diagnosis of SS should be mandatory.

(*Medicine* 2004;83:85–95)

INTRODUCTION

Sjögren syndrome (SS) is an autoimmune disease that mainly affects the exocrine glands and usually presents as a persistent dryness of the mouth and eyes due to functional impairment of the salivary and lacrimal glands. The histologic hallmark is a focal lymphocytic infiltration of the exocrine glands, and the spectrum of the disease extends from an organ-specific autoimmune disease (autoimmune exocrinopathy) to a systemic process^{17,35}. Sarcoidosis is an autoimmune disease of unknown origin characterized by the presence of noncaseating epithelioid cell granulomas in multiple organs (lymph nodes, lungs, spleen, liver, skin, and salivary and lacrimal glands). The diagnosis is established when clinical and radiologic findings are supported by histologic evidence of noncaseating granulomas²⁰. Sarcoidosis shares several of the extraglandular features of SS, as well as the involvement of the salivary and lacrimal glands, making it difficult to differentiate between the 2 diseases on clinical grounds alone. In 2002, the American-European study group on the classification criteria for SS included sarcoidosis as an exclusion criterion for the diagnosis of SS⁴¹. However, some authors have supported a true coexistence of sarcoidosis and SS^{12,15,23,28,29,40}.

In this study, we present 5 new cases of coexisting sarcoidosis and SS and review the literature for additional cases, in order to analyze the clinical, immunologic and histologic characteristics that may help physicians differentiate the mimicry of SS by sarcoidosis from a true coexistence of both autoimmune diseases.

METHODS

We describe 5 patients diagnosed with coexisting sarcoidosis and SS in our department as illustrative study cases. The diagnosis of SS was based on the 1993 European criteria⁴², and patients must fulfill 4 or more of the following classification criteria.

From Department of Autoimmune Diseases (MR-C, PB-Z, MG-C, JF), Institut d' Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), University of Barcelona, Hospital Clínic, Barcelona, Spain; and Rheumatology Department of School of Medicine (MG-C), University of Puebla, Puebla, Mexico.

Address reprint requests to: Dr. Manuel Ramos-Casals, Servei de Malalties Autoimmunes, Hospital Clínic, C/Villarroel, 170, 08036-Barcelona, Spain.
Fax: 34-93-2275774. E-mail: mramos@clinic.ub.es.

Copyright © 2004 by Lippincott Williams & Wilkins
ISSN: 0025-7974/04/8302-0085
DOI: 10.1097/01.md.0000121237.98962.1e

- I. Ocular symptoms: A positive response to at least 1 of the following questions:
- Have you had daily persistent, troublesome, dry eyes for more than 3 months?
 - Do you have a recurrent sensation of sand or gravel in the eyes?
 - Do you use tear substitutes more than 3 times a day?
- II. Oral symptoms: A positive response to at least 1 of the following questions:
- Have you had a daily feeling of dry mouth for more than 3 months?
 - Have you had recurrently or persistently swollen salivary glands as an adult?
 - Do you frequently drink liquids to aid in swallowing dry food?
- III. Ocular signs, that is, objective evidence of ocular involvement defined as a positive result for at least 1 of the following 2 tests:
- The Schirmer I test, performed without anesthesia (5 mm in 5 min)
 - Rose bengal score or other ocular dye score (4 according to the van Bijsterveld scoring system).
- IV. Histopathology: In minor salivary glands (obtained through normal-appearing mucosa) focal lymphocytic sialoadenitis, evaluated by an expert histopathologist, with a focus score 1, defined as a number of lymphocytic foci (which are adjacent to normal-appearing mucous acini and contain more than 50 lymphocytes) per 4 mm² of glandular tissue.
- V. Salivary gland involvement: Objective evidence of salivary gland involvement defined by a positive result for at least 1 of the following diagnostic tests:
- Unstimulated whole salivary flow (1.5 mL in 15 min)
 - Parotid sialography showing the presence of diffuse sialectasia (punctate, cavitory, or destructive pattern), without evidence of obstruction in the major ducts
 - Salivary scintigraphy showing delayed uptake, reduced concentration, and/or delayed excretion of tracer.
- VI. Autoantibodies: Presence in the serum of the following autoantibodies:
- Antinuclear antibodies (ANA)
 - Rheumatoid factor (RF)
 - Antibodies to anti-Ro/SS-A or anti-La/SS-B antigens, or both.

Patients were considered to have sarcoidosis on the basis of compatible clinical and radiologic findings and demonstrated noncaseating granulomas in tissue specimens. In addition, we performed a MEDLINE (National Library of Medicine, Bethesda, MD) search for articles published between January 1966 and August 2002. Search terms included sarcoidosis, noncaseating granulomas, Sjögren syndrome, sicca syndrome, xerostomia, xerophthalmia, and parotidomegaly. We identified additional articles through an exhaus-

tive search of the bibliographies of retrieved articles. Only well-documented cases were finally included.

The coexistence or mimicry of sarcoidosis and SS was determined by the existence of a characteristic histologic pattern of SS (defined as the existence of focal sialadenitis in the exocrine glands) or a characteristic histologic pattern of sarcoidosis (presence of noncaseating granulomas in the exocrine glands or in other tissues). The presence of mild or scattered lymphocytic infiltrates, acinar atrophy, fibrosis, Langhans cells, or epithelioid cells were considered as nonspecific histologic features. We considered the coexistence of sarcoidosis with SS in patients who presented specific histologic patterns of both diseases, simultaneously or at different times.

Statistical Methods

We used conventional chi-square and Fisher exact tests to analyze qualitative differences, the Student test for comparison of means in large samples of similar variance, and the nonparametric Mann-Whitney U test for small samples. Values of quantitative variables are expressed as mean \pm standard error of the mean. A value of $p < 0.05$ was taken to indicate statistical significance. The statistical analysis was performed using the SPSS statistical package. Sensitivity was defined as the proportion of patients with coexisting sarcoidosis and SS who fulfilled the criteria for the diagnosis of primary SS. Specificity was defined as the proportion of patients with SS mimicking sarcoidosis who did not fulfill SS criteria.

CASE REPORTS

Case 1

A 62-year-old woman was admitted to our department due to arthralgia and chest pain. She had a 12-year history of recurrent uveitis. Four years previously, primary SS had been diagnosed based on the existence of xerostomia, xerophthalmia, positive ocular tests, and a salivary gland biopsy demonstrating lymphocytic infiltrates (Chisholm-Mason classification grade IV). The physical examination showed arthritis in both hands and erythema nodosum. Ophthalmologic examination revealed anterior granulomatous uveitis of the right eye. Laboratory studies showed a normal hemogram and negative immunology (ANA-, RF-, Ro/SS-A-). The Mantoux test was negative. Chest X-ray and lung computed tomography (CT) scan revealed mediastinal lymph node enlargement. Ga scintigraphy showed high uptake in the mediastinum. A mediastinoscopy was performed with a directed biopsy of 1 of these nodes. The histopathologic examination revealed a nonnecrotizing granulomatous inflammatory process compatible with sarcoidosis. After 4 years of follow-up, the patient still complained of sicca symptomatology; the immunology showed positive ANA at low titers with negative anti-Ro/SS-A, anti-La/SS-B, and RF; and the chest X-ray showed no alterations. The patient was diagnosed with coexisting SS and sarcoidosis.

Case 2

A 70-year-old woman presented with asthenia, anorexia, and a 1-year history of sicca symptomatology. The medical history was noncontributory. The physical examination revealed only a dry mouth. The hemogram values were normal, and the biochemical data showed only raised calcium levels (12.6 mg/dL; normal values, 8.5–10.5 mg/dL). The chest X-ray was normal. The ocular tests revealed positive Schirmer test and Rose Bengal staining. Parotid scintigraphy disclosed a grade III on the Tarpley scale, and salivary lip biopsy showed lymphocytic infiltrates (Chisholm-Mason classification grade IV). Immunologic tests showed positive ANA with negative anti-Ro/SS-A, anti-La/SS-B, and RF. One year later, calcium serum levels were 14.8 mg/dL. Endocrinology tests showed a slightly low PTH and normal thyroid hormones. Lung CT scan disclosed small mediastinal adenopathies. Treatment for hypercalcemia was started with calcitonin, diuretics, and diphosphonates, with normalization of calcium levels. Two years later, the patient presented with subacute weakness of the lower extremities and raised muscular enzyme values. The Mantoux test was negative and the chest X-ray was normal. The pulmonary function tests showed a restrictive pattern, and the CT scan disclosed multiple acinar nodules in both inferior lobes of the lung. The muscle biopsy showed sarcoid involvement of the muscles. Treatment with corticosteroids (40 mg/d) was started, with improvement of the muscular weakness and stabilization of the pulmonary function tests. The patient was diagnosed with coexisting SS and sarcoidosis.

Case 3

A 39-year-old previously healthy woman was referred to our department for the study of an anterior uveitis in the center eye. Hemogram and biochemical values were all within normal ranges. Bilateral hilar adenopathies were noted on the chest X-ray and lung CT scan. Bronchoalveolar lavage disclosed an inflammatory process of lymphocytic predominance, although the transbronchial lung biopsy was normal. Ga scintigraphy showed high uptake in mediastinum and parotid glands. Two years later, the patient presented with dyspnea on exertion. Pulmonary function tests showed a restrictive pattern, and a lung CT disclosed pulmonary alveolitis. She was treated with prednisone (1 mg/kg per day) and tapering doses of corticoids for 8 months until normalization of the pulmonary function tests. Seven years later, the patient complained of xerostomia and xerophthalmia. The physical examination revealed cutaneous maculopapular lesions in the back, with similar lesions adjacent to an old scar in the knee. Ocular tests disclosed a positive Schirmer test and Rose Bengal staining. The chest X-ray showed no evidence of pulmonary disease. Immunologic tests showed negative ANA, anti-Ro/SS-A, anti-La/SS-B, and RF. Histopathologic examination of the skin lesions showed noncaseum granulomas compatible with sarcoidosis. The salivary gland biopsy showed lymphocytic infiltrates (Chisholm-Mason classification grade IV). The patient was treated with 15 mg/d of prednisone, with improvement of the cutaneous lesions. The patient was diagnosed with coexisting SS and sarcoidosis.

Case 4

A 61-year-old woman presented with xerostomia, xerophthalmia, and supraclavicular and axillary adenopathies. The hemo-

gram and biochemical tests, including calcium and ECA serum levels, were normal. Parotid scintigraphy showed a grade III on the Tarpley score, and the salivary gland biopsy showed lymphocytic infiltrates compatible with SS. Immunologic data showed positive ANA and RF, with negative anti-Ro/SS-A and anti-La/SS-B. The Mantoux test was negative. The pulmonary function tests and pulmonary CT scan were normal. Ga scintigraphy showed high uptake in the supraclavicular and axillary adenopathies. Bronchoalveolar lavage disclosed a predominantly lymphocytic inflammatory process. Histologic analysis of the adenopathies demonstrated non-necrotizing epithelioid granulomas compatible with sarcoidosis. The patient remained stable during follow-up without corticosteroid therapy. Sicca symptomatology persisted, and recently, autoimmune thyroiditis was diagnosed due to an altered hormonal profile (subclinical hypothyroidism) with positive antithyroid antibodies. The patient was diagnosed with coexisting SS and sarcoidosis.

Case 5

A 45-year-old woman was referred to our department due to a recurrent history of unilateral parotid enlargement. Parotid echography disclosed various nodules. An echographic-guided biopsy was performed, and histologic analysis showed mild lymphocytic infiltrates and noncaseating granuloma. Seven years later, the patient developed xerostomia and xerophthalmia. Ocular tests disclosed a positive Schirmer test and Rose Bengal staining. Immunologic data showed positive ANA, with negative RF, anti-Ro/SS-A and anti-La/SS-B. The salivary gland biopsy sample was insufficient and was not repeated due to the patient's refusal. Two years later, the patient presented enlargement of the contralateral parotid, with preauricular adenopathies. Parotid echography showed 2 nodules in the right parotid gland. Complementary tests were all normal (hemogram, blood chemistry values, chest X-ray). Symptomatic treatment was started, with a torpid evolution of the parotidomegaly. In this patient, the final diagnosis was sarcoidosis mimicking SS.

RESULTS

A total of 59 patients were included in this study: 54 identified in the literature search^{1,2,3,5,7,9–13,15,16,22–30,32,33,34,36,38,39,40} plus 5 unpublished cases from our department (Table 1). There were 49 (83%) females and 10 (17%) males, with a mean age at SS diagnosis of 50.2 years (range, 22–75 yr) and a mean age at diagnosis of sarcoidosis of 50.1 years (range, 22–75 yr). Both diseases were diagnosed simultaneously in 35 (60%) patients, while SS was diagnosed first in 12 (20%) and sarcoidosis in the remaining 12 (20%). According to the 1993 European classification criteria for SS⁴², 44 patients fulfilled 4 or more criteria, while 30 also fulfilled the 2002 international classification criteria for SS⁴¹ (Table 2).

Clinical and Analytical Data

The main clinical features at initial presentation were sicca syndrome in 42 (71%) patients, parotidomegaly in 21 (36%), respiratory symptoms in 11 (19%), cutaneous involvement in 7 (12%), articular involvement in 6 (11%),

TABLE 1. Epidemiologic, Clinical, and Analytical Features in 59 Patients with Associated Sarcoidosis and SS

Case (Reference)	Sex	Age at SS Diagnosis (yr)	Age at Sarcoidosis Diagnosis (yr)	Clinical Features	Immunologic Data
1 (30)	F	59	61	Artic, Xs, Xph, Plymph	ANA(-), RF(-)
2 (12)	F	62	62	Artic, EN, uveitis, Xs, Xph	NR
3 (3)	F	75	75	Xs, Xph, Artic, fatigue, CS, Ray	ANA(+), RF(+), Ro(+), La(+)
4 (10)	F	41	41	Xs, Xph	ANA(+), RF(-), Ro(-), La(-)
5 (10)	F	50	50	Xs, Xph, Parotid	ANA(-), RF(-), Ro(-), La(-)
6 (10)	F	60	60	Xs, Xph, Parotid	ANA(+), RF(-), Ro(-), La(-)
7 (10)	M	64	64	Xs, Xph, cough	ANA(-), RF(+), Ro(-), La(-)
8 (10)	F	40	40	Xs, Xph, cough	ANA(-), RF(-), Ro(-), La(-)
9 (10)	M	42	42	Xs, Xph, Parotid	ANA(+), RF(-), Ro(-), La(-)
10 (10)	F	44	44	Xs, Xph, cough	ANA(-), RF(-), Ro(-), La(-)
11 (10)	F	50	50	Xs, Xph	ANA(-), RF(-), Ro(-), La(-)
12 (10)	F	38	38	Xs, Xph, Parotid	ANA(+), RF(-), Ro(-), La(-)
13 (10)	F	49	49	Xs, Xph, Parotid	ANA(-), RF(-), Ro(-), La(-)
14 (10)	F	35	35	Xs, Xph, cough	ANA(-), RF(-), Ro(-), La(-)
15 (10)	F	46	46	Xs, Xph, Parotid	ANA(-), RF(-), Ro(-), La(-)
16 (15)	F	44	35	Parotid, Artic, Xs, Xph	ANA(+), RF(+), Ro(+), La(+)
17 (15)	M	69	57	Parotid, Artic, Xs, Xph	ANA(+), RF(-), Ro(+), La(-)
18 (15)	F	64	59	Xph, Artic	ANA(+), RF(-), Ro(+), La(-)
19 (15)	F	32	23	Parotid, Artic, Xs, Xph	ANA(+), RF(+), Ro(+), La(+)
20 (15)	F	46	41	Xs, Xph, vasculitis	ANA(+), RF(+), Ro(-), La(-)
21 (15)	F	22	22	Parotid, Xs, Xph	ANA(-), RF(+), Ro(-), La(-)
22 (15)	F	38	38	Parotid, Xs, Xph	ANA(+), RF(-), Ro(+), La(+)
23 (15)	F	23	23	Parotid, Xph	ANA(-), RF(-), Ro(+), La(+)
24 (38)	F	55	57	Parotid, fatigue, ChP, Xs, Xph, Artic, CS, dyspnea, heart block	ANA(-), RF(-), Ro(-), La(-)
25 (39)	M	35	27	Uveitis, VII paralysis, Xs, Xph	RF(-)
26 (39)	F	34	34	Parotid, Xs, Xph	NR
27 (39)	F	56	60	Xs, Xph, spleen/liver enlargement	NR
28 (27)	M	45	44	Xs, Xph, fatigue, Ray, chronic pancreatitis	ANA(+), RF(+), Ro(-), La(-)
29 (5)	F	55	58	Xs, Xph, CS, Ray, EN, dyspnea	ANA(+), Ro(+), La(+)
30 (23)	F	45	60	Xs, Xph, Artic, Parotid	ANA(+), RF(+)
31 (28)	F	49	42	Xs, Xph, Plymph, dyspnea, Artic, breast mass, ChP, Musc	ANA(+), RF(+), Ro(+), La(+)
32 (28)	F	64	65	Xs, Xph, Artic, dyspnea, cough, fatigue	ANA(+), RF(+), La(+)
33 (36)	F	60	60	EN, Xs, Xph, Parotid	ANA(+), RF(-), Ro(-), La(-)
34 (40)	F	32	32	Xs, Xph, Artic, EN	ANA(-), RF(+), Ro(+)
35 (26)	M	44	38	Plymph, fever, Xs, Xph, Parotid	ANA(+), Ro(+), La(+)
36 (22)	F	42	42	Xph, fatigue	NR
37 (16)	M	55	55	Xs, Xph, Parotid	ANA(-)
38 (29)	F	57	57	Xs, Xph, Parotid, fatigue, Artic, Plymph	ANA(-), Ro(-), La(-), RF(-)
39 (9)	F	49	49	Xs, Xph	ANA(+), Ro(-), La(-), RF(-)
40 (9)	F	50	50	Xs, Xph, Parotid, cough	ANA(+), Ro(-), La(-)
41 (9)	F	60	60	Xs, Xph, Parotid, cough	ANA(+), Ro(-), La(-)
42 (9)	M	64	64	Cough, dyspnea, fever, Xph	ANA(+), Ro(-), La(-)
43 (9)	F	44	44	Xph, cough, Xs	ANA(-), Ro(-), La(-)
44 (2)	F	70	70	Xph, uveitis	NR
45 (2)	F	68	70	Xs, Xph, dyspnea, uveitis	Ro(+)

continued

TABLE 1. (continued)

Case (Reference)	Sex	Age at SS Diagnosis (yr)	Age at Sarcoidosis Diagnosis (yr)	Clinical Features	Immunologic Data
46 (24)	F	57	67	Xs, Xph	NR
47 (33)	F	62	62	Fatigue, fever, Xs, Xph	Ro(+), La(+)
48 (1)	F	44	49	Ray, Xs, Xph, Parotid, uveitis, fatigue, dyspnea	ANA(+), Ro(+), La(+)
49 (25)	F	70	70	Xs, Xph, abdominal lymph	NR
50 (32)	F	40	43	Xs, Xph	ANA(+), RF(+), Ro(+), La(-)
51 (11)	F	52	52	Xs, Xph, Ray	ANA(+), RF(+)
52 (34)	M	49	30	CS, Xs, Xph	NR
53 (7)	F	43	43	Xs, Xph, dyspnea	NR
54 (13)	M	28	28	Xph, Parotid, EN	ANA(-), RF(-), Ro(-), La(-)
55 (PR)	F	58	62	Uveitis, EN, Xs, Xph, Artic	ANA(+), RF(-), Ro(-), La(-)
56 (PR)	F	70	73	Xs, Xph, fatigue, Musc	ANA(+), RF(-), Ro(-), La(-)
57 (PR)	F	48	39	Uveitis, EN, dyspnea, Xs, Xph, CS	ANA(-), RF(-), Ro(-), La(-)
58 (PR)	F	61	61	Xs, Xph, Plymph	ANA(+), RF(+), Ro(-), La(-)
59 (PR)	F	52	45	Parotid, Xs, Xph	ANA(+), RF(-), Ro(-), La(-)

Abbreviations: Artic = articular involvement; Xs = xerostomia; Xph = xerophthalmia; Plymph = peripheral lymphadenopathy; EN = erythema nodosum; CS = cutaneous sarcoidosis; Ray = Raynaud phenomenon; Parotid = parotidomegaly; ChP = chest pain; Musc = muscular involvement; NR = not reported; PR = present report.

and fatigue in 5 (8%) (Table 3). In 50 (85%) patients, the first symptoms included xerostomia, xerophthalmia, and/or parotidomegaly, and only 9 (15%) presented with clinical features not related to SS, including uveitis in 4 (8%), erythema nodosum in 3 (5%), peripheral lymphadenopathy in 1 (2%), respiratory symptoms in 1 (2%), articular involvement in 1 (2%), fever in 1 (2%), and VII nerve paralysis in 1 (2%).

Accumulated clinical features are summarized in Table 3. All patients presented with sicca syndrome (all with xerophthalmia, 53 with xerostomia) and 24 (41%) with parotidomegaly. Diagnostic tests for SS showed positive ocular tests in 49 patients, positive sialography in 15, positive scintigraphy in 6, and altered salivary flow in 3. Sixteen (27%) patients presented with respiratory symptoms (dry cough in 9, dyspnea in 8, chest pain in 2) although pulmonary disease was demonstrated by chest X-ray and/or lung CT in 39 (66%) patients, with hilar adenopathies in 32 (54%) and interstitial lung disease in 16 (27%). Fourteen (26%) patients presented with articular involvement, 10 (17%) cutaneous involvement (erythema nodosum in 7, plaques in 2, exanthema in 1), 9 (15%) fatigue, 7 (12%) uveitis, 6 (10%) peripheral adenopathies (cervical in 3, inguinal in 1, supraclavicular in 1, axillary in 1 and 1 in the neck), 5 (9%) Raynaud phenomenon, 3 (5%) fever, and muscular involvement, heart block, vasculitis, and a breast mass each being presented in 1 case (2%). Analytical data showed raised ACE levels in 8 patients and hypercalcemia in 10, while immunologic tests showed positive ANA in 29/47 (62%), RF in

14/40 (35%), anti-Ro/SS-A in 16/45 (36%), and anti-La/SS-B in 11/43 (25%) (Table 4).

SS was first diagnosed in 12 patients (all female, with a mean age of 51 years at SS diagnosis). After a mean time of 4 years (range, 1–10 yr), sarcoidosis was diagnosed in these patients at a mean age of 60 years, with the most common clinical feature leading to the diagnosis of sarcoidosis being hilar adenopathies in 5 cases (42%), followed by uveitis in 3 (25%), interstitial infiltrates in 3 (25%), hypercalcemia in 2 (17%), cervical adenopathies in 1 (8%), and waxy plaques on hands in 1 (8%). In another 12 patients, sarcoidosis was diagnosed first (7 female and 5 male; mean age at diagnosis, 40 yr). After a mean time of 8 years (range, 1–19 yr), SS was diagnosed at a mean age of 48 years, with sicca syndrome being the most common clinical feature leading to the SS diagnosis.

Histologic Data

An exocrine gland biopsy was performed in 53 patients (minor salivary gland biopsy in 50, parotid biopsy in 2, and lacrimal gland biopsy in 1). The main histologic data (see Table 4) were lymphocytic infiltrates in 44 (83%), non-caseating granulomas in 22 (42%), epithelioid cells in 10 (19%), Langhans cells in 9 (17%), fibrosis in 4 (8%), and acinar atrophy in 4 (8%). Lymphocytic infiltrates were defined as focal sialadenitis in 29 cases, mild infiltrates in 5, and scattered infiltrates in 10. The biopsy was classified according to the Tarpley score (class III) or Chisholm-Mason

TABLE 2. Diagnostic Features of Patients with Sarcoidosis Coexisting With or Mimicking SS

Case (Reference)	Pulmonary Findings in Chest X-Ray/CT Lung	SS Diagnostic Tests	Histologic Data				No. of 1993 (Fulfill 2002) Criteria	Clinical Situation
			Salivary Gland		Other Localizations of NCG	No. of 1993 (Fulfill 2002) Criteria		
			Focal Sialadenitis	NCG				
1 (30)	-	Oc+	-	-	Cervical adenopathies	3(-)	Mim	
2 (12)	Adenopathies	Oc+	+	-	Hilar adenopathies	4(+)	Coex	
3 (3)	-	Oc+	+	-	Skin	5(+)	Coex	
4 (10)	-	Oc+	-	+	Lung	4(-)	Mim	
5 (10)	Adenopathies	Oc+	-	+	-	3(-)	Mim	
6 (10)	Adenopathies	Oc+	-	+	Lung	4(-)	Mim	
7 (10)	Interstitial lung disease	Oc+	-	-	Lung	4(-)	Mim	
8 (10)	Interstitial lung disease	Oc+	-	-	Lung	3(-)	Mim	
9 (10)	Adenopathies	Oc+	-	+	Lung	4(-)	Mim	
10 (10)	-	Oc+	-	+	Lung	3(-)	Mim	
11 (10)	Adenopathies	Oc+	-	-	Lung	3(-)	Mim	
12 (10)	Adenopathies	Oc+	-	+	-	4(-)	Mim	
13 (10)	-	Oc+	-	+	Lung	3(-)	Mim	
14 (10)	Interstitial lung disease	Oc+	-	-	Lung	3(-)	Mim	
15 (10)	Adenopathies	Oc+	-	-	Lung	3(-)	Mim	
16 (15)	Adenopathies	Oc+, Sialo+	+	+	-	6(+)	Coex	
17 (15)	Adenopathies	Oc+, Sialo+	+	+	-	6(+)	Coex	
18 (15)	Adenopathies	Oc+, Sialo+	+	+	-	5(+)	Coex	
19 (15)	Adenopathies	Oc+, Sialo+	+	+	-	6(+)	Coex	
20 (15)	Adenopathies	Oc+, Sialo+	+	+	-	6(+)	Coex	
21 (15)	Adenopathies	Oc+, Sialo-	-	+	-	5(-)	Mim	
22 (15)	Adenopathies	Oc+, Sialo-	-	+	-	5(+)	Mim	
23 (15)	Adenopathies	Oc+, Sialo+	-	+	-	4(+)	Mim	
24 (38)	Adenopathies	Oc+, Sialo+	+	-	Spleen	5(+)	Coex	
25 (39)	-	Scin+	+	-	Lung	4(+)	Coex	
26 (39)	-	Scin+	+	-	Lung	4(+)	Coex	
27 (39)	Interstitial lung disease	Oc+, Scin+	+	-	Liver, lung	5(+)	Coex	
28 (27)	Adenopathies, interstitial lung disease	Oc+, Sialo+	+	-	Lung	6(+)	Coex	
29 (5)	-	Sialo+	ND	ND	Skin	4(+)	NA	
30 (23)	Adenopathies	Oc+	+	-	Hilar and mediastinal adenopathies	5(+)	Coex	
31 (28)	Adenopathies, interstitial lung disease, altered PFT, scintigraphy uptake	-	+	-	Breast	4(+)	Coex	

continued

TABLE 2. (continued)

Case (Reference)	Pulmonary Findings in Chest X-Ray/CT Lung	SS Diagnostic Tests	Histologic Data				No. of 1993 (Fulfill 2002) Criteria	Clinical Situation
			Salivary Gland		Other Localizations of NCG			
			Focal Sialadenitis	NCG				
32 (28)	Adenopathies, interstitial lung disease, altered PFT	-	ND	ND	Lung	3(-)	NA	
33 (36)	-	Oc+	-	+	-	4(-)	Mim	
34 (40)	Adenopathies	Oc+, Sialo+	+	+	Parotid glands	6(+)	Coex	
35 (26)	Adenopathies	Oc+, Sialo+	+	-	Neck, inguinal and hilar adenopathies, liver	6(+)	Coex	
36 (22)	Adenopathies, interstitial lung disease,	Oc+	-	+	Liver, conjunctiva	2(-)	Mim	
37 (16)	-	Oc+, Sialo+	-	+	-	4(-)	Mim	
38 (29)	-	Oc+	+	-	Skin	4(+)	Coex	
39 (9)	-	Oc+, Sflow+	-	+	Lung	5(-)	Mim	
40 (9)	Adenopathies	Oc+	-	+	-	4(-)	Mim	
41 (9)	Interstitial lung disease	Oc+, Sflow+	-	-	Lung	4(-)	Mim	
42 (9)	Interstitial lung disease	Oc+	-	+	Lung	3(-)	Mim	
43 (9)	Adenopathies, interstitial lung disease	Oc+, Sflow+	-	-	Lung	4(-)	Mim	
44 (2)	-	ND	+	-	Lung	2(-)	Coex	
45 (2)	-	Oc+	ND	ND	Lung	4(+)	NA	
46 (24)	Adenopathies	Oc+	+	-	Mediastinal adenopathies	4(+)	Coex	
47 (33)	Interstitial lung disease	NR	+	-	Lung	4(+)	Coex	
48 (1)	Adenopathies, interstitial lung disease	Oc+, Sialo+	+	-	Renal	6(+)	Coex	
49 (25)	-	ND	+	-	Abdominal adenopathies, liver	3(-)	Coex	
50 (32)	Adenopathies	Oc+	+	-	Hilar adenopathies	4(+)	Coex	
51 (11)	-	Oc+	ND	ND	Lung, liver	4(-)	NA	
52 (34)	-	Oc+	ND	ND	Skin	3(-)	NA	
53 (7)	Interstitial lung disease	Oc+, Scin+	+	-	Lung	5(+)	Coex	
54 (13)	Hilar adenopathies	ND	ND	ND	Skin	1(-)	NA	
55 (PR)	Adenopathies	Oc+	+	-	Hilar adenopathies	5(+)	Coex	
56 (PR)	Adenopathies, altered PFT, interstitial lung disease	Oc+, Scin+	+	-	Muscle	6(+)	Coex	
57 (PR)	Adenopathies, interstitial lung disease, altered PFT	Oc+	+	-	Skin	4(+)	Coex	
58 (PR)	-	Scin+	+	-	Hilar adenopathies	5(+)	Coex	
59 (PR)	-	Oc+	+	-	Parotid glands	4(-)	Mim	

Abbreviations: NA = not applicable; ND = data not shown; Sialo = sialography; Scin = scintigraphy; Sflow = salivary flow; Oc = ocular tests; Coex = coexistence; Mim = mimicking; PR = present report; NCG = noncaseating granuloma; PFT = pulmonary function test.

TABLE 3. Initial and Accumulated Clinical Features in 59 Patients with Sarcoidosis Mimicking/Coexisting with SS

	Initial Features No. (%)	Accumulated Features No. (%)
Sicca symptomatology	42 (71)	100 (100)
Pulmonary involvement	30 (51)	39 (66)
Respiratory symptoms	11 (19)	16 (27)
Hilar adenopathies	23 (39)	32 (54)
Interstitial lung disease	11 (19)	16 (27)
Parotidomegaly	21 (36)	24 (41)
Articular involvement	6 (10)	14 (24)
Cutaneous sarcoidosis	7 (12)	10 (17)
Fatigue	5 (8)	9 (15)
Uveitis	4 (7)	7 (12)
Peripheral adenopathies	3 (5)	6 (10)
Raynaud phenomenon	3 (5)	5 (9)
Fever	1 (2)	3 (5)
VII nerve paralysis	1 (2)	1 (2)
Muscular involvement	0 (0)	1 (2)
AV block	0 (0)	1 (2)
Cutaneous vasculitis	0 (0)	1 (2)
Sarcoid breast mass	0 (0)	1 (2)

classification (grades III or IV) in only 9 cases. Focal sialadenitis coexisted with noncaseating granulomas in only 6 cases. Extraglandular localization of lymphocytic infiltrates was detected in the lung in 2 (3%) cases, the liver in 1 (2%), and muscle in 1 (2%) case.

Extraglandular noncaseating granulomas were found in 45 (76%) patients. The main sites were the lung in 24 (53%) patients; hilar and/or mediastinal adenopathies in 7 (16%); peripheral adenopathies in 3 (7%); skin in 6 (13%); the liver in 5 (8%); and the spleen, breast, conjunctive, muscle, and kidney in 1 (2%) case each.

Mimicking or Coexistence

According to the histopathologic examination of the exocrine glands performed in 53 cases, we defined coexistence of sarcoidosis and SS in 28 cases, while in the remaining 25 patients, sarcoidosis mimicked SS. Comparing patients according to mimicking or coexistence (Table 5), those with coexisting sarcoidosis and SS presented a higher prevalence of articular involvement (43% vs 4%; $p = 0.001$), uveitis (21% vs 0%; $p = 0.024$), ANA (79% vs 46%; $p = 0.034$), RF (56% vs 10%; $p = 0.005$), and positive anti-Ro/SS-A (63% vs 9%; $p = 0.001$). Patients with coexisting sarcoidosis and primary SS showed a higher prevalence of fulfillment of the 1993 European criteria for SS (93% vs 60%; $p = 0.007$) and the new 2002 International Criteria (93% vs 8%; $p < 0.001$). The 1993 European criteria showed a sensitivity of 93% with a specificity of 40% for the diagnosis of a coexisting situation, while the new 2002 criteria showed

the same sensitivity (93%) but a higher specificity (92%). In addition, a differentiated pattern of extrapulmonary sarcoid involvement was detected (Table 6). When sarcoidosis coexisted with SS, a higher prevalence of extrapulmonary sarcoidosis was observed (59% vs 9% in mimicking cases; $p < 0.001$), especially a higher frequency of adenopathic sarcoidosis (32% vs 4%; $p = 0.01$).

DISCUSSION

Sarcoidosis and primary SS share pathogenic, immunogenetic, and clinical features. Both diseases are characterized by an intense cellular immune response at disease sites, predominantly composed of T lymphocytes^{6,14}. In addition, the HLA-DR3 phenotype is associated with primary SS and with a subgroup of patients with sarcoidosis⁴¹. The prevalence of sarcoidosis in large series of patients with primary SS ranges from 1% to 2%, with 1.07% found in 464 patients by Gal et al¹⁵ and 1.25% in our series of 400 patients³⁵. As the estimated prevalence of sarcoidosis ranges from 1 to 40 cases per 100,000 population⁴, the frequency of

TABLE 4. Immunologic and Histologic Data, and Fulfillment of 1993 and 2002 SS Criteria in 59 Patients with Sarcoidosis and SS

	No. (%)
Immunology	
ANA (+)	29/47 (62)
Ro/SS-A (+)	16/45 (36)
RF (+)	14/40 (35)
La/SS-B (+)	11/44 (25)
Salivary gland biopsy	
Focal sialadenitis	29/53 (55)
Noncaseating granulomas	22/53 (42)
Scattered lymphocytic infiltrates	10/53 (19)
Epithelial cells	10/53 (19)
Langhans cells	9/53 (17)
Mild lymphocytic infiltrates	5/53 (9)
Acinar atrophy	4/53 (8)
Fibrosis	4/53 (8)
Extraglandular noncaseating granulomas	
Lung	24 (53)
Hilar and/or mediastinal adenopathies	7 (16)
Skin	6 (13)
Liver	5 (8)
Peripheral adenopathies	3 (7)
Spleen	1 (2)
Breast	1 (2)
Conjunctive	1 (2)
Muscle	1 (2)
Kidney	1 (2)
Fulfillment of 1993 criteria for SS	
3 or fewer criteria	15 (25)
4 criteria	23 (39)
5 criteria	12 (20)
6 criteria	9 (15)
Fulfillment of 2002 criteria for SS	31 (53)

TABLE 5. Comparison of Features Between Sarcoidosis Mimicking/Coexisting With SS in 53 Patients

	Coexisting (n = 28) No. (%)	Mimicking (n = 25) No. (%)	p Value
Sex female	24 (86)	21 (84)	-
Articular involvement	12 (43)	1 (4)	0.001
Xerostomia	26 (93)	22 (88)	-
Xerophthalmia	28 (100)	25 (100)	-
Parotidomegaly	9 (32)	14 (56)	-
Hilar adenopathies	18 (64)	12 (48)	-
ILD	8 (29)	7 (28)	-
Peripheral adenopathies	5 (18)	1 (4)	-
Cutaneous sarcoidosis	6 (21)	1 (4)	-
Ocular involvement	6 (21)	0 (0)	0.024
Fatigue	(25)	1 (4)	-
Raynaud phenomenon	3 (11)	0 (0)	-
ANA+	15/19 (79)	11/24 (46)	0.034
RF+	10/18 (56)	2/19 (10)	0.005
Ro/SS-A+	12/19 (63)	2/22 (9)	0.001
La/SS-B+	7/18 (39)	2/22 (9)	-
Fulfillment of 1993 criteria	26 (93)	15 (60)	0.007
Fulfillment of 2002 criteria	26 (93)	2 (8)	<0.001

sarcoidosis is higher in patients with SS than in the general population. Thus, it seems that the association of sarcoidosis and SS may be more than casual. In addition, the real incidence of sarcoidosis in SS may be much higher, as sarcoidosis is considered an exclusion criterion for SS.

Although differentiating between sarcoidosis and primary SS may be easy usually, difficulties emerge when the initial symptoms of sarcoidosis are sicca symptoms or parotid enlargement⁹. Sarcoidosis affects the lacrimal and salivary glands in 3% and 6% of cases, respectively²¹, and parotidomegaly is detected in 6%¹⁹. Recently, the American-

European study group reintroduced the exclusion criteria (including sarcoidosis) that had been previously discarded due to their clinical irrelevance⁴¹. Nevertheless, more than 70 cases of overlap between sarcoidosis and SS have been published, although the current study considers only the 59 well-documented cases.

When does sarcoidosis mimic or coexist with primary SS? Our results suggest an exhaustive evaluation of the patient focusing on 3 specific aspects: the existence of extraglandular features, the immunologic profile, and the histologic analysis of the minor salivary gland biopsy. Although both diseases show a wide spectrum of multisystemic involvement, some systemic features are more common in sarcoidosis (hilar adenopathy, uveitis, hypercalcemia, erythema nodosum), while others (Raynaud phenomenon, tubular renal acidosis, polyneuropathy, cutaneous purpura) are more common in primary SS. We found a different pattern of clinical expression in sarcoidosis mimicking SS compared to sarcoidosis coexisting with SS. When sarcoidosis mimicked SS, a lower prevalence of extraglandular features, mainly articular and ocular involvement, was found. In contrast, the coexistence of the 2 diseases seems to be related to a higher frequency of systemic involvement. In patients in whom SS was first diagnosed, further development of specific clinical features led to the diagnosis of sarcoidosis, with hilar adenopathies, uveitis, and hypercalcemia being the most frequent. In addition, the mean age at diagnosis of sarcoidosis was significantly higher in those patients in whom SS was diagnosed first (60 yr vs 40 yr in those patients in whom sarcoidosis was first diagnosed).

Analysis of the autoantibodies may be very useful, since the immunologic pattern is clearly different in the 2 diseases. Patients with sarcoidosis are usually immunonegative, although, in some cases, low titers of ANA or RF

TABLE 6. Location of Histologically Proven Sarcoidosis According to Mimicry or Coexistence with SS

	Sarcoid Involvement	No.	References
Sarcoidosis mimicking SS	Salivary glands	9	9,10,15,16,36,PR: case 5
	Lung	7	9,10
	Salivary glands and lung	7	9,10
	Salivary glands, conjunctiva, and liver	1	22
	Peripheral adenopathies	1	30
Sarcoidosis coexisting with SS	Salivary glands	6	15,40
	Lung	6	2,7,27,33,39,PR: case 1
	Skin	3	3,29,PR: case 3
	Peripheral adenopathies	2	25,26,PR: case 4
	Peripheral adenopathies and liver	2	25,26
	Peripheral adenopathies and lung	1	12
	Liver and lung	1	39
	Spleen	1	38
	Breast	1	28
	Kidney	1	1
	Muscle	1	PR: case 2

may be detected¹⁸, while anti-Ro/SS-A and anti-La/SS-B antibodies are negative¹⁰. Our analysis confirms the important role of the immunologic profile when it comes to differentiating between sarcoidosis mimicking or coexisting with SS. The existence of a positive immunologic marker was closely related to the coexistence of SS, with a higher frequency of ANA, RF, and anti-Ro/SS-A. Thus, in patients with sarcoidosis and positive autoantibodies, the possibility of coexisting primary SS should be strongly suspected, and diagnostic tests (ocular test, parotid scintigraphy, and salivary gland biopsy) should be performed.

When the clinical and immunologic features do not allow a clear differentiation between coexistence and mimicry, the salivary gland biopsy may play a key role in the final diagnosis, since it is considered a highly discriminatory method of distinguishing between sarcoidosis (granulomatous infiltration) and SS (focal sialadenitis)¹⁸. The role of the minor salivary gland biopsy as a method of diagnosing sarcoidosis has been proposed by several authors^{9,18,31,37}. It usually demonstrates noncaseating granulomas in 38%–58% of patients with sarcoidosis^{18,31,37}. Even though the presence of granulomata is necessary for this purpose, sarcoidosis may, in some cases, show nonspecific findings, such as scattered lymphoplasmacytic infiltrates and multinucleated cells¹⁸, that may also be found in SS⁸. Two studies have analyzed the characteristics of lymphocytic infiltrates in patients with salivary sarcoidosis compared to those with primary SS. Giotaki et al¹⁸ reviewed 60 lip biopsy specimens from 32 patients with sarcoidosis and 28 patients with SS and found lymphocytic infiltrates consistent with class I or less on the Tarpley classification in patients with sarcoidosis. In contrast, all patients with class II or higher had SS, demonstrating that salivary gland biopsy has rather less diagnostic usefulness in sarcoidosis (19% positive results) but a higher grade of discrimination between sarcoidosis and SS. In another study, Drosos et al¹⁰ found scattered lymphocytic infiltrates in 42% of patients with sarcoidosis mimicking SS, compared with only 7% of patients with primary SS. In patients presenting with sicca syndrome, the finding of mild lymphocytic infiltrates (Chisholm-Mason score grades I or II) on lip biopsies should be interpreted with caution, especially in the absence of autoantibodies¹⁸, since it may indicate a pregranulomatous stage of sarcoidosis. In contrast, lip biopsy in patients with sarcoidosis may be useful not only as confirmatory evidence of sarcoid involvement, but also for eliminating coexisting SS¹².

This study also found histologic features other than lymphocytic infiltrates or noncaseating granulomas in salivary gland biopsies. The significance of multinucleate giant cells found in labial biopsies is not clear. Such cells in association with epithelioid granulomata make sarcoidosis the most likely diagnosis, but isolated multinucleate giant cells in a lymphocytic infiltrate are not considered suggestive

of sarcoidosis¹⁸. De Wilde et al⁸ found mononuclear giant cells in 4 of 55 patients with SS with coexisting focal lymphocytic sialadenitis. In 2 of these cases, epimyoeplithelial islands were present in association with the multinuclear giant cells, leading to an appearance resembling epithelioid granulomata. Standard histologic analysis might not be sufficient to differentiate SS from sarcoidosis, especially where there is a scattered or mild lymphocytic infiltration. In these cases, immunophenotypic analysis may be useful, since a predominance of CD8+ lymphocytes is seen in sarcoidosis, whereas CD4+ predominates in SS patients. Thus, Gal et al¹⁵ described a moderate CD8+ lymphocytic infiltrate coexisting with noncaseating granulomas in 3 patients with sarcoidosis mimicking SS, while in the 5 patients with coexisting sarcoidosis and SS, the salivary gland biopsy showed a mixed population of CD4+ and CD8+ lymphocytes together with noncaseating granulomas. In these 5 patients, minor salivary gland biopsy specimens obtained after corticosteroid treatment revealed only focal CD4+ lymphocytic infiltrates.

Our data showed that in patients with a suspected association between sarcoidosis and SS, the careful application of diagnostic criteria for SS may be very useful in differentiating mimicry from true coexistence. When both diseases coexist, application of the new American-European consensus criteria identifies the coexistence with a sensitivity of 93% and a specificity of 92%. The 28 cases of coexisting sarcoidosis and SS described in the current study indicate that SS may, like other autoimmune diseases such as systemic lupus erythematosus, rheumatoid arthritis, and systemic sclerosis, coexist with sarcoidosis and that preexisting sarcoidosis does not mean that SS can be ruled out.

In conclusion, we demonstrate that the association of sarcoidosis with SS leads to a true coexistence of both diseases in more than half the patients described in the literature, while in the remaining patients sarcoidosis mimics SS. Clues to identifying sarcoidosis coexisting with SS are a higher prevalence of systemic manifestations and positive immunologic parameters, as well as the existence of a focal sialadenitis (Chisholm-Mason score grades III–IV, with CD4+ lymphocytic infiltration) in the salivary gland biopsy. In a patient diagnosed with primary SS, the appearance of some clinical features such as hilar adenopathies, uveitis, or hypercalcemia, may be indicative of coexisting sarcoidosis. With careful application, the new American-European consensus criteria have a sensitivity and specificity higher than 90% in identifying SS when it coexists with sarcoidosis. In light of these data, sarcoidosis should not be considered as an exclusion criterion for the diagnosis of SS.

ACKNOWLEDGMENTS

The authors thank Drs Margit Zeher (University of Debrecen, Hungary), Shuichi Koarada (Saga Medical School,

Japan), and Matthias Folwaczny (Ludwig-Maximilians University, Germany) for providing additional information on their patients. We also thank David Buss for his editorial assistance.

REFERENCES

- Akiyama Y, Suzuki T, Tanaka M, Katagiri T, Ishibashi T, Imai F, Ohno S, Doi Y. [A case of sarcoidosis associated with Sjogren's syndrome]. *Aerugi*. 1992;41:1500–1506.
- Araki T, Katsura H, Motegi T, Yamada K, Uehara T, Gotoh R, Kida K, Esaki Y. [Two elderly patients with sarcoidosis and Sjogren's syndrome]. *Nippon Ronen Igakkai Zasshi*. 2001;38:229–234.
- Belgodere X, Viraben R, Gorguet B, Allaouchiche B, Lieutaud O, Maestracchi D. Guess what! Cutaneous sarcoidosis, Sjogren's syndrome and autoimmune thyroiditis associated with hepatitis C virus infection. *Eur J Dermatol*. 1999;9:235–236.
- Bresnitz EA, Strom BL. Epidemiology of sarcoidosis. *Epidemiol Rev*. 1983;5:124–156.
- Cox NH, McCreia JD. A case of Sjogren's syndrome, sarcoidosis, previous ulcerative colitis and gastric autoantibodies. *Br J Dermatol*. 1996;134:1138–1140.
- Crystal RG, Roberts WC, Hunninghake GW, Gadek JE, Fulmer JD, Line BR. Pulmonary sarcoidosis: A disease characterized and perpetuated by activated lung T-lymphocytes. *Ann Intern Med*. 1981;94:73–94.
- Deheinzelin D, de Carvalho CR, Tomazini ME, Barbas Filho JV, Saldiva PH. Association of Sjogren's syndrome and sarcoidosis. Report of a case. *Sarcoidosis*. 1988;5:68–70.
- de Wilde PCM, Sloopweg PY, Hene RY, Baak JPA, Kater L. Multinucleate giant cells in sublabial salivary gland tissue in Sjogren's syndrome. *Virchow Arch*. 1984;403:247–256.
- Drosos AA, Constantopoulos SH, Psychos D, Stefanou D, Papadimitriou CS, Moutsopoulos HM. The forgotten cause of sicca complex; sarcoidosis. *J Rheumatol*. 1989;16:1548–1551.
- Drosos AA, Voulgari PV, Psychos DN, Tsifetaki N, Bai M. Sicca syndrome in patients with sarcoidosis. *Rheumatol Int*. 1999;18:177–180.
- Fairfax AJ, Haslam PL, Pavia D, Sheahan NF, Bateman JRM, Agnew JE, Clarke SW, Turner-Warwick M. Pulmonary disorders associated with Sjogren's syndrome. *Q J Med*. 1981;199:279–295.
- Ferrer J, Bosch X, Cervera R, Font J, Ingelmo M. Sarcoidosis or primary Sjogren's syndrome? *Ann Rheum Dis*. 1988;47:965–966.
- Folwaczny M, Sommer A, Sander CA, Kellner H. Parotid sarcoidosis mimicking Sjogren's syndrome: Report of a case. *J Oral Maxillofac Surg*. 2002;60:117–120.
- Fox RI, Carstens SA, Fong S, Robinson CA, Howell F, Vaughan JM. Use of monoclonal antibodies to analyze peripheral blood and salivary gland lymphocyte subsets in Sjogren's syndrome. *Arthritis Rheum*. 1982;25:419–426.
- Gal I, Kovacs J, Zeher M. Case series: Coexistence of Sjogren's syndrome and sarcoidosis. *J Rheumatol*. 2000;27:2507–2510.
- Gameran H, Romeo R, Allali Y. [A case of regressive sicca syndrome with epithelioid follicles in the parotid]. *Nouv Presse Med*. 1974;3:1661–1662.
- Garcia-Carrasco M, Ramos-Casals M, Rosas J, Pallares L, Calvo-Alen J, Cervera R, Font J, Ingelmo M. Primary Sjogren syndrome: Clinical and immunologic disease patterns in a cohort of 400 patients. *Medicine (Baltimore)*. 2002;81:270–280.
- Giotaki H, Constantopoulos SH, Papadimitriou CS, Moutsopoulos HM. Labial minor salivary gland biopsy: A highly discriminatory diagnostic method between sarcoidosis and Sjogren's syndrome. *Respiration*. 1986;50:102–107.
- Greenberg G, Anderson R, Sharpstone P, James DG. Enlargement of parotid gland due to sarcoidosis. *Br Med J*. 1964;2:861–862.
- Hunninghake GW, Costabel U, Ando M, Baughman R, Cordier JF, du Bois R, Eklund A, Kitaichi M, Lynch J, Rizzato G, Rose C, Selroos O, Semenzato G, Sharma OP. Statement on sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;160:736–755.
- James DG, Sharma OP. Overlap syndromes with sarcoidosis. *Sarcoidosis*. 1985;2:116–121.
- Jones BR, Stevenson CJ. Keratoconjunctivitis sicca due to sarcoidosis. *Br J Ophthalmol*. 1957;41:153–160.
- Justiniani FR. Sarcoidosis complicating primary Sjogren's syndrome. *Mt Sinai J Med*. 1989;56:59–61.
- Koarada S, Uchida M, Tada Y, Ushiyama O, Suzuki N, Ohta A, Nagasawa K. [A case of Sjogren's syndrome complicated by polymyositis and sarcoidosis with HLA-B7 and DR8: Common causes of susceptibility for these diseases]. *Nihon Rinsho Meneki Gakkai Kaishi*. 2000;23:141–147.
- Kohsokabe S, Fujita J, Imai T, Tanaka M, Kawahara Y, Koide Y. [A case of Sjogren syndrome associated with sarcoidosis]. *Ryumachi*. 1992;32:230–236.
- Kondo H, Sakai S, Sakai Y. Autoimmune haemolytic anemia, Sjogren's syndrome and idiopathic thrombocytopenic purpura in a patient with sarcoidosis. *Acta Haematol*. 1993;89:209–212.
- Koopmans PP, Bodeutsch C, de Wilde PC, Boerbooms AM. Primary Sjogren's syndrome presenting as a case of sarcoidosis and a suspected pancreatic tumour. *Ann Rheum Dis*. 1990;49:407–409.
- Louis M, Roman J, Holland W, Agudelo C. Coexisting Sjogren's syndrome and sarcoidosis in the lung. *Semin Arthritis Rheum*. 1998;28:31–40.
- Melsom RD, Speight PM, Ryan J, Perry JD. Sarcoidosis in a patient presenting with clinical and histological features of primary Sjogren's syndrome. *Ann Rheum Dis*. 1988;47:166–168.
- Menkes CJ, Quintrec JL. Sarcoidosis or primary Sjogren's syndrome? *Ann Rheum Dis*. 1988;47:965.
- Nessan VJ, Jacoway JR. Biopsy of minor salivary glands in the diagnosis of sarcoidosis. *N Engl J Med*. 1979;301:922–924.
- Newball HH, Brahim SA. Chronic obstructive airway disease in patients with Sjogren's syndrome. *Am Rev Resp Dis*. 1977;115:295–304.
- Radenne F, Tillie-Leblond I, Maurage CA, Remy-Jardin M, Wallaert B, Tonnel AB. [Sjogren's syndrome and necrotizing sarcoid-like granulomatosis]. *Rev Mal Respir*. 1999;16:554–557.
- Ramage JH, Kinnear WF. Kerato-conjunctivitis sicca and the collagen diseases. *Br J Ophthalmol*. 1956;40:416–420.
- Ramos-Casals M, Font J, Garcia-Carrasco M, Brito MP, Rosas J, Calvo-Alen J, Pallares L, Cervera R, Ingelmo M. Primary Sjogren syndrome: Hematologic patterns of disease expression. *Medicine (Baltimore)*. 2002;81:281–292.
- Seinfeld ED, Sharma OP. TASS syndrome: Unusual association of thyroiditis, Addison's disease, Sjogren's syndrome and sarcoidosis. *J R Soc Med*. 1983;76:883–885.
- Tarpley TM, Anderson LG, White CL. Minor salivary gland involvement in Sjogren's syndrome. *Oral Surg*. 1974;37:64–74.
- Theander E, Hansen O, Jacobsson L, Manthorpe R. AV-block III in a patient with sarcoidosis mimicking Sjogren's syndrome. *Scand J Rheumatol*. 1999;28:377–379.
- Turiaf J, Battesti JP, Rain JD, Basset F, Marc A. [Gougerot-Sjogren syndrome in patients with sarcoidosis]. *Nouv Presse Med*. 1976;5:625–627.
- van de Loosdrecht A, Kalk W, Bootsma H, Henselmans JM, Kraan J, Kallenberg CG. Simultaneous presentation of sarcoidosis and Sjogren's syndrome. *Rheumatology (Oxford)*. 2001;40:113–115.
- 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.
- Vitali C, Bombardieri S, Moutsopoulos HM, Balestrieri G, Bencivelli W, Bernstein RM, Bjerrum KB, Braga S, Coll J, de Vita S, Drosos AA, Ehrenfeld M, Hatron PY, Hay EM, Isenberg DA, Janin A, Kalden JR, Kater L, Kontinen YT, Maddison PJ, Maini RN, Manthorpe R, Meyer O, Ostuni P, Pennec Y, Prause JU, Richards A, Sauvezie B, Shiody M, Sciuto M, Scully C, Shoenfeld Y, Skopouli FN, Smolen JS, Snaith ML, Tishler M, Todesco S, Valesini G, Venables PJW, Wattiaux MJ, Youinou P. Preliminary criteria for the classification of Sjogren's syndrome. *Arthritis Rheum*. 1993;36:340–347.