

SÍNDROME DE SJÖGREN, MÁS QUE UN OJO SECO

ANDRÉS DAVID ARÁNZAZU CEBALLOS^{1*}, JERÓNIMO ESCOBAR RESTREPO^{2*}, SERGIO RAMÍREZ PULGARÍN^{3*}

Recibido para publicación: 09-06-2015 - Versión corregida: 02-10-2015 - Aprobado para publicación: 10-11-2015

Resumen

El síndrome de Sjögren primario (SSp) es una exocrinopatía autoinmune de gran importancia en la actualidad, ya que afecta entre 0.2 al 3 % de la población general. Al SSp se le ha atribuido una estrecha relación con la susceptibilidad genética de cada individuo, debido a la presencia de alelos del HLA DR y HLA DQ y a la influencia ambiental que conllevan al desarrollo de dicha enfermedad.

El SSp se caracteriza por pérdida de la tolerancia central, la cual origina una epitelitis por la infiltración de células linfomonocitarias, proceso que tiene como consecuencia atrofia acinar de las glándulas exocrinas. Las manifestaciones clínicas fundamentalmente se dividen en dos grupos: manifestaciones glandulares como xerostomía, xeroftalmia e hipertrofia parotídea y manifestaciones extraglandulares como artralgias, neuropatía, fatiga, entre otras.

El SSp es un reto para el clínico, ya que requiere un alto índice de sospecha debido a la amplia gama de manifestaciones, pero apoyándose en una adecuada implementación e interpretación de ayudas diagnósticas y siguiendo los criterios de clasificación se puede realizar un diagnóstico oportuno. El tratamiento depende de la sintomatología y del compromiso que genere. Este se basa en tres pilares fundamentales: medidas generales para evitar la sequedad, estimulantes de secreción y la medicación cuando existe compromiso sistémico.

En los últimos años se ha despertado el interés acerca del uso de anticuerpos monoclonales en el tratamiento del SSp, los cuales han llevado a resultados prometedores como el uso de anti CD20.

Palabras clave: autoinmunidad, xeroftalmia, reumatología, síndrome de Sjögren, genética, ambiente.

Aránzazu-Ceballos AD, Escobar-Restrepo J, Ramírez-Pulgarín S. Síndrome de sjögren, más que un ojo seco. Arch Med (Manizales) 2015; 15(2):343-51.

Archivos de Medicina (Manizales), Volumen 15 N° 2, Julio-Diciembre 2015, ISSN versión impresa 1657-320X, ISSN versión en línea 2339-3874. Aránzazu Ceballos A.D.; Escobar Restrepo J.; Ramírez Pulgarín S.

1* Estudiante de Medicina VIII semestre; Facultad de Medicina; Universidad Pontificia Bolivariana; Sede Escuela Ciencias de la Salud; Calle 78 B No. 72 A 109, Medellín, Colombia. andres.aranzazu@hotmail.com.

2* Estudiante de Medicina VII semestre; Facultad de Medicina; Universidad Pontificia Bolivariana; Sede Escuela Ciencias de la Salud; Calle 78 B No. 72 A 109, Medellín, Colombia. jeroescobar326@hotmail.com

3* Estudiante de Medicina VIII semestre; Facultad de Medicina; Universidad Pontificia Bolivariana; Sede Escuela Ciencias de la Salud; Calle 78 B No. 72 A 109, Medellín, Colombia. serapu_17@yahoo.com

Sjögren syndrome, more than a dry eye

Summary

Primary Sjögren's syndrome (pSS) is a highly prevalent autoimmune exocrinopathy today, affecting 0.2 to 3% of the general population. SSP has been attributed a codependency between genetic susceptibility of the individual, due to the presence of alleles of HLA DR and HLA DQ and environmental influences that lead to the development of the disease.

The SSP is characterized by loss of central tolerance, which causes a epithelitis linfomonocitarias by infiltrating cells, a process whose result acinar atrophy in exocrine glands. Clinical manifestations mainly fall into two groups: glandular manifestations such as xerostomia, xerophthalmia and parotid hypertrophy and extraglandular as arthralgia, neuropathy, fatigue, among others.

The SSP is a challenge for clinicians because it requires a high index of suspicion, due to the wide range of glandular and extraglandular demonstrations and a good implementation of specific tests and compliance with the classification criteria.

Treatment of Sjögren's syndrome depends on the symptoms and the glandular or extraglandular commitment. The management is based on the fulfillment of three pillars: general measures to prevent dryness, secretion stimulants and medication when there is systemic involvement.

In recent years it has attracted interest in the use of monoclonal antibodies in the treatment of Sjögren's syndrome, which have led to promising results as the use of anti-CD20.

Keywords: *Autoimmunity, xerophthalmia, rheumatology, Sjogren's syndrome, genetics, environment.*

Introducción

Las enfermedades autoinmunes, a lo largo del tiempo han mostrado un importante aumento en la incidencia en comparación con otras patologías que afectan la salud de la población. Dicha tendencia se puede explicar debido a múltiples factores¹, siendo el principal el avance científico e investigativo en los campos de la biología molecular y la inmunología humana, que brindan nuevos conocimientos dentro de la fisiopatología, diagnóstico, identificación precoz e intervención temprana, en aras a la prevención de complicaciones y secuelas relacionadas con la enfermedad^{2,3}.

El Síndrome de Sjögren primario (SSp) es una exocrinopatía autoinmune crónica^{4,5}, causada por pérdida de la tolerancia central, que genera epitelitis y atrofia acinar debido a infiltrados tipo inflamatorio de células predominantemente linfocitarias en glándulas exocrinas y ciertos tejidos extraglandulares⁶⁻⁸. Estos cambios estructurales junto la migración leucocitaria generan destrucción del tejido glandular, como consecuencia habrá disminución o ausencia de secreciones, que se conocen como xerostomía y xeroftalmia^{1,9,10}. Sin embargo no siempre las manifestaciones clínicas son tan específicas, algunos individuos pueden ser asintomáticos en estadios iniciales o pueden manifestarse

con alteraciones vaginales, dolores osteomusculares, fatiga, entre muchos más, haciendo del diagnóstico un verdadero reto para el clínico².

El SSp es una patología a la que se le atribuye una alta morbilidad, debido a que impacta de manera importante la salud, la calidad de vida y los ámbitos económico, social, laboral y psicoemocional. Por este motivo es fundamental una evaluación integral del paciente, con un buen ejercicio del clínico en el enfoque de signos y síntomas, diagnósticos diferenciales y tratamiento oportuno^{11,12}.

Fisiopatología

Como en la mayoría de enfermedades autoinmunes, las causas del desarrollo del SSp son multifactoriales, esto se debe a la interacción entre factores extrínsecos e intrínsecos del individuo. Dentro de los factores extrínsecos, el ambiente juega un papel fundamental, mientras que dentro de los factores intrínsecos se encuentran la genética, la edad y el sexo; siendo este último importante ya que el SSp es 9 veces más frecuente en mujeres que en hombres¹³, lo que lleva al desarrollo de diferentes hipótesis acerca del rol del componente hormonal, considerando el papel de los estrógenos como potentes activadores del sistema inmunológico¹⁴.

Respecto a la genética, se han identificado alteraciones en múltiples genes, en los que se destacan DRW52, DQ A1 0501 y DQ B1 0201, los cuales se asocian a la síntesis de anti-Ro/SS-A y anti-La/SS-B, los principales anticuerpos desarrollados en esta enfermedad¹⁵⁻¹⁷.

La sobreexpresión de autoanticuerpos los cuales son producidos por las células plasmocíticas y moléculas inmunoactivadoras, son pilares fundamentales en el desarrollo y evolución de la enfermedad, quimocinas como el CXCL13 y CXCL21 y citoquinas como IL-1, IL-4, IL-15, IL-17, IL-21, IL-23, MIP-1b e IFN- α median las respuestas inmunocelulares¹⁸, que originan la quimiotaxis y la acción de células linfocitarias y monocíticas, llevando a la infiltración global y difusa sobre el tejido glandular. Estos meca-

nismos conducen a cambios degenerativos en la arquitectura acinar, que posteriormente se manifiestan como atrofia, hiperplasia ductal, fibrosis e infiltración de adipocitos⁶.

Otro mecanismo que juega un rol importante en el SSp es la sobreexpresión del BAFF (19), una citoquina con capacidad de activar la proliferación y diferenciación de los linfocitos B, por la activación de factores antiapoptóticos, aumentando así el riesgo de desarrollar trastornos linfoproliferativos^{5,13}.

Se ha documentado además que pacientes con SSp pueden tener otras comorbilidades autoinmunes, principalmente Lupus Eritematoso Sistémico (LES), artritis reumatoide (AR) y la enfermedad tiroidea autoinmune (ETA) y en menor porcentaje, esclerosis sistémica (ES), síndrome antifosfolípido (SAF) y esclerosis múltiple (EM)²⁰.

Principales síntomas y complicaciones

Las manifestaciones clínicas del SSp se basan principalmente en la afección de las glándulas exocrinas, originando síntomas derivados de la abolición o disminución de la secreción glandular, siendo las principales xerostomía y xeroftalmia, debido al compromiso parotídeo y lagrimal, que junto con la hipertrofia parotídea constituyen principales motivos de consulta en los pacientes con SSp^{21,22}. Como se mencionó anteriormente los síntomas pueden ser variables y afectar diferentes tejidos u órganos debido a su componente sistémico.

Otro síntoma relacionado con la alteración en la producción salivar es la resequead de las mucosas que pueden dar origen a aftas, ulceración, disgeusia, disfagia o tos crónica¹⁰, además la disminución en la secreción de IgA y el aumento del pH, favorecen la colonización bacteriana y fúngica principalmente por *Candida albicans*, llevando al desarrollo de

candidiasis pseudomembranosa o eritematosa²³.

Las manifestaciones extraglandulares son múltiples y no menos importantes, como por ejemplo a nivel articular se puede encontrar artralgias e incluso poliartritis no erosiva, principalmente en articulaciones metacarpofalángicas, es importante resaltar que estas manifestaciones pueden preceder o aparecer posteriormente al compromiso glandular¹⁵.

A nivel pulmonar la neumonitis intersticial linfocítica es una forma frecuente de compromiso extraglandular y entre el 5 y 10% de los casos evoluciona a fibrosis pulmonar²⁴.

La púrpura palpable representa la principal manifestación a nivel vascular y sanguíneo, se desarrolla principalmente en miembros inferiores. En pacientes jóvenes una pequeña proporción debutan con esta presentación. También se han reportado nódulos, infartos digitales, úlceras, gangrena y linfopenia^{15, 25-26}.

El compromiso neurológico en el SSp tiene una prevalencia del 2 al 60%, dentro de sus principales manifestaciones se encuentra las polineuropatías sensitivas, mononeuritis múltiple, poliradiculopatías, neuropatía autonómica y neuropatías craneales^{3,27,28}.

Compromiso renal se ha encontrado en la literatura con pocos reportes de casos que definen insuficiencia renal crónica por un compromiso túbulo intersticial²⁹.

Abordaje desde la salud pública

El Síndrome de Sjögren afecta entre el 0.2 al 3.0 % de la población general y siempre debe ser tomada en cuenta por los clínicos como diagnóstico diferencial¹³ a pesar de no ser la enfermedad reumatológica con mayores tasas de incidencia y prevalencia.

Es importante destacar como impacta esta enfermedad la calidad de vida cuando los sín-

tomas glandulares se hacen presentes en los pacientes que padecen la enfermedad. Acciones de la vida cotidiana como hablar, deglutir, la distorsión de la imagen corporal debido a la aparición de caries recurrentes, afectan al paciente. Todo lo anterior tiene explicación debido la alteración de la secreción salivar¹³.

Entre las principales manifestaciones extraglandulares que pueden afectar la calidad de vida de los pacientes se encuentran la fatiga persistente, las mialgias que se presentan hasta en un 75 % de los pacientes y las artralgias en que se hacen evidentes en un 45%. Estos síntomas si no se tratan adecuadamente pueden incluso incapacitar laboralmente al individuo teniendo impacto directo sobre el componente económico, familiar y psicosocial¹³.

Por lo mencionado anteriormente debe hacerse un manejo integral e interdisciplinario desde la medicina general, medicina interna, reumatología, odontología, fisioterapia y psicología, en pro de garantizar al paciente un tratamiento eficaz, que garantice el menor impacto negativo posible de la enfermedad sobre la vida diaria¹³.

Genética en el síndrome de Sjögren

El Síndrome de Sjögren primario es considerado una patología autoinmune de condición multifactorial donde la interacción entre factores ambientales y genéticos juega un papel fundamental. Actualmente existen unos pocos reportes de casos acerca de la concordancia de gemelos monocigóticos en SSp, la cual se encuentra en un rango de 15 – 60 %¹⁷. Esto es poco preciso debido a la importancia que juegan los factores ambientales, inmunológicos y hormonales^{14,17}.

Desde el punto de vista genético, se ha visto relación con el antígeno leucocitario humano (HLA), el cual determina susceptibilidad en enfermedades autoinmunes. La asociación de ciertos loci del HLA ha sido reportada en el SSp y otras enfermedades autoinmunes. Los

genes del HLA que juegan un papel importante en la susceptibilidad genética del SSp son los alelos HLA-DR y HLA-DQ. Entre los alelos que representan un factor de riesgo para el desarrollo de la enfermedad son DQA1*05:01, DQB1*02:01, y DRB1*03:01; además se han descrito también otros alelos en el HLA clase II como protectores para la aparición de la enfermedad entre ellos DQA1*02:01, DQA1*03:01 y DQB1*05:01³⁰.

HLA-DRB1*03:01 Se ha encontrado que contiene la información de genes que codifica los antígenos SSA/Ro, SSB/La, mAChR-M3, AF, fundamentales en la patogénesis del SSp³⁰.

Los genes TAP 1 y TAP 2 que codifica las proteínas TAP, las cuales son las encargadas de transportar los péptidos antes de la presentación antigénica, se encuentran estrechamente relacionados con la enfermedad. Un estudio japonés reportó que el alelo TAP2*bky2 fue asociado a la producción de anti-Ro en esta población³¹. Locus específicos como TAP2 y DQB1 se han encontrado en pacientes colombianos, lo que sugiere la presencia de una región específica asociada fuertemente a la predisposición a desarrollar SSp³².

Además se ha determinado que polimorfismos de los genes IRF-5 y STAT 4, ambos implicados en la vía del IFN I se asocian a una mayor susceptibilidad genética para el desarrollo del SSp³³.

Individuos con la predisposición genética para enfermedades autoinmunes al entrar en contacto con factores ambientales como agentes infecciosos³⁴, luz ultravioleta, químicos, tóxicos entre otros, podrían inducir el desarrollo de esta condición y jugar un rol importante en la patogénesis de estas entidades³⁵ mediante mecanismos como daño celular directo, mimetismo molecular, propagación de epítipo, entre otras alteraciones a nivel celular y molecular³².

Sin embargo, la epigenética que se refiere a los cambios en la expresión génica que no involucra cambios de la secuencia de ADN,

representa un nuevo aspecto de inmunidad. El mecanismo epigenético como la regulación del ADN por metilación y la modificación de histonas, la modulación de la cromatina y la transcripción y supresión génica también se han visto implicadas. Recientemente se ha asociado esta predisposición con otros mecanismos epigenéticos como los micro ARN^{7,35}.

Diagnóstico

El Diagnóstico del SSp como la mayoría de enfermedades reumatológicas se convierte en un reto para el clínico, debido a sus diversas e inespecíficas manifestaciones. El espectro de posibles patologías crece por lo que el diagnóstico diferencial se vuelve imperioso, lo que dificulta el diagnóstico temprano y certero^{11, 12}.

Lograr detectar el SSp a tiempo es de gran importancia, no sólo porque es una patología común que se diagnostica a los 50 años de edad aproximadamente sino que además se pueden minimizar las posibles complicaciones que esta enfermedad trae consigo de manera notable³⁶.

Como en todas las patologías, el diagnóstico empieza con la sospecha del clínico mediante el reconocimiento de los síntomas más sugestivos para el SSp, la xerostomía y xeroftalmía son las principales manifestaciones⁶.

La evaluación diagnóstica se enfoca en los órganos donde se manifiestan los principales síntomas. Dentro de la evaluación oftalmológica se incluye la prueba de Schirmer, la cual consiste en introducir un papel absorbente en el saco conjuntival inferior del paciente durante 5 min, la prueba es positiva si la parte húmeda del papel mide menos de 5 milímetros después de 5 minutos. Su positividad confirma la sequedad ocular, mientras que la tinción con Rosa de Bengala o fluoresceína se realiza en pacientes con sequedad dudosa, evaluando la conjuntiva con lámpara de hendidura y la tinción correspondiente, lo que pondrá de manifiesto si hay o no queratoconjuntivitis punteada, que es característica de la sequedad crónica. En

todos los casos se deben excluir otras causas de xeroftalmía^{6, 8, 12}.

La demostración de la xerostomía mediante la medición del flujo salival y la sialografía no suelen realizarse en la práctica clínica diaria^{6, 12}.

Luego de confirmar los síntomas se debe demostrar compromiso inmunológico mediante la positividad de autoanticuerpos como anti-Ro y anti-La³⁷ y/o mediante la evidencia histológica de infiltrado linfocitario en el tejido glandular, determinado por la biopsia de glándula salival menor^{6,7}.

Debido a la dificultad en el diagnóstico y la poca objetividad que existía respecto a este, se desarrollaron los criterios de clasificación americano – europeos del SSp^{6, 7, 12, 38} expresados en la tabla 1, con los cuales se busca diagnosticar y clasificar esta patología.

Para confirmar el diagnóstico de SSp se requiere contar con 4 de los 6 criterios, incluyendo necesariamente el 5 o 6. También se diagnostica si se cumplen 3 de los 4 criterios objetivos (del 3 al 6).

Se debe excluir otras causas como por ejemplo infecciones por el virus de la hepatitis B, virus de la hepatitis C, linfoma, sarcoidosis, enfermedad de injerto contra el huésped y uso reciente de anticolinérgicos.

El Síndrome de Sjögren secundario se diagnostica ante la presencia de otra enfermedad autoinmune como artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, etc, con 1 o 2 criterios positivos más dos criterios objetivos^{6,7,12}, ver tabla 1.

Tratamiento

El tratamiento del SSp depende de la sintomatología y del compromiso el cual puede ser glandular o extraglandular. En términos generales el manejo del SSp tiene tres pilares: medidas generales para evitar la sequedad, estimulantes de secreción y medidas para la presencia de compromiso sistémico¹⁵.

Entre las medidas generales para evitar la sequedad se recomienda el consumo de abun-

Tabla 1. Criterios Clasificatorios Americano-Europeos 2002

1. Síntomas orales (al menos 1 respuesta positiva)
<ul style="list-style-type: none"> • Sensación de boca seca por más de 3 meses • Parotidomegalia recurrente • Necesidad constante de ingerir líquidos
2. Síntomas oculares (al menos 1 respuesta positiva)
<ul style="list-style-type: none"> • Sensación de ojo seco por más de 3 meses • Sensación de arena en el ojo recurrentemente • Uso de lágrimas artificiales más de 3 veces día
3. Signos oculares
<ul style="list-style-type: none"> • Prueba de Schirmer positiva • Puntuación de 4 o más en la tinción con Rosa de Bengala
4. Alteración de glándulas salivales
<ul style="list-style-type: none"> • Gammagrafía parotídea con déficit difuso de captación (grados 3 – 4) • Sialografía con alteraciones difusas ductales y acinares • Flujo salival sin estimular de 1,5 ml o menos en 15 minutos
5. Histopatología
<ul style="list-style-type: none"> • Biopsia salival grado 3 – 4 de la clasificación de Chisholm y Mason
6. Inmunología (al menos 1 positiva)
<ul style="list-style-type: none"> • Anti-Ro/SS-A • Anti-La/SS-B

dante líquido preferiblemente frío, además de buena higiene oral, evitar fármacos que estimulen la sequedad bucal (atropina, efedrina, antihistamínicos, etc.), además de bebidas con pH bajos (Bebidas de cola, tea, café), estimular el consumo de goma de mascar, el abandono el tabaco, evitar ambientes aireados o con altas temperaturas, humidificar las mucosas, utilizar gafas oscuras y protector solar, además de visitar con frecuencia al odontólogo y al ginecólogo son medidas generales^{2, 39}.

La estimulación de la secreción en las mucosas va a depender del sitio específico ya sea oral, ocular u otras mucosas⁴⁰. Entre Los estimulantes de la secreción salivar más utilizados están los agonistas muscarínicos parasimpaticomiméticos como el Clorhidrato de pilocarpina⁴¹ a una dosis de 2.5 mg cada 8 horas y aumentar 2.5 mg cada 2 semanas hasta 15 mg² y la Cevimelina 30 mg cada

8 horas^{2,42}. Los sustitutos de secreción ocular o gotas artificiales son la Mucina, la Formalina, pilocarpina y el Xilitol^{2,15,41}. Estos sustitutos de secreción ocular se clasifican en lágrimas artificiales y pomadas hidratantes y su uso se restringe en el día y en la noche respectivamente⁴³. En otras mucosas se recomienda lavados periódicos con suero fisiológico para la mucosa nasal y lubricantes antisépticos para controlar la sequedad vaginal¹⁵.

El manejo de las manifestaciones sistémicas depende de los sitios con compromiso y la gravedad manifiesta; por ejemplo si existe compromiso articular el manejo inicial es con antiinflamatorios no esteroideos (AINES), pero si el compromiso persiste los glucocorticoides y antimaláricos están indicados¹².

De manera general el pilar de tratamiento para las manifestaciones extraarticulares son los glucocorticoides sistémicos y dependiendo de las dosis o la gravedad del compromiso se adicionan medicamentos inmunomoduladores como Metotrexate, Azatioprina, Micofenolato y Ciclofosfamida^{12,15}.

En la actualidad los medicamentos biológicos se están estudiando para el tratamiento de SSp, los anti-TNF no han demostrado eficacia para el manejo de esta patología (11, 44). En cambio los anti CD20 como Rituximab se encaminan a ser una buena alternativa a corto plazo^{15, 45}.

Nuevas alternativas de tratamiento

Debido a la fisiopatología del SSp, donde la hiperactividad de las células B juega un papel crucial en la presentación de los signos, síntomas y evolución, el uso de Rituximab, un anticuerpo monoclonal que induce una depleción de las células B debido a su mecanismo de acción basado en la acción contra el antígeno de superficie de células B CD20, ha demostrado ser seguro y efectivo^{46, 47}.

En un estudio multicéntrico de seguimiento prospectivo en una cohorte de 41 pacientes con SSp se comparó la efectividad y seguridad del Rituximab versus disease-modifying antirheumatic drugs (DMARD), basados en la disminución del Sjögren's síndrome Disease Activity Index (ESSDAI), donde fue más significativa en el grupo de pacientes que fueron tratados con el anti-CD20, además se observó también que este medicamento, reduce el infiltrado glandular, interfiere con la compartimentalización de las células B/T y la formación de estructuras linfoides ectópicas y centro germinal en las glándulas salivares menores. En ambos grupos no se observaron efectos adversos⁴⁸.

En el protocolo TRACTISS un ensayo clínico aleatorizado doble ciego de terapia anti células B en pacientes con SSp, se tomó una cohorte de 110 pacientes en el cual se comparó el uso de Rituximab en un grupo de 55 pacientes contra la infusión de placebo en otro grupo con la misma cantidad de personas, observando una disminución en el índice de actividad y daño de la enfermedad en los pacientes tratados con el anticuerpo monoclonal⁴⁹.

Diferentes estudios se han realizado para identificar si los anti-TNF tienen eficacia en el tratamiento del Síndrome de Sjogren, en la actualidad hay discrepancias al respecto. En un estudio con placebo controlado, con una muestra de 103 pacientes a los cuales se les administró infliximab, no hubo mejoría en los desenlaces primarios y secundarios⁴⁴. Los resultados con etanercept se asemejan a los anteriores cuando se realizó estudio placebo controlado con una muestra mucho menor⁴⁸.

Un estudio prospectivo que contó con una muestra de 16 pacientes, encontró que el uso de epratuzumab condujo a una mejoría en la fatiga y en la valoración subjetiva del médico y el paciente⁵⁰.

Debido a que todavía estas nuevas alternativas están en investigación, queda como labor del médico tratante según la evidencia

de cada medicamento elegir la terapia más adecuada.

Conflictos de interés: Los autores de esta investigación declaran no tener conflicto de

intereses, en relación al tema de la presente investigación.

Fuentes de financiación: Esta revisión de tema se realizó sin financiación.

Literatura citada

1. Coursey TG, de Paiva CS. **Managing Sjögren's Syndrome and non-Sjögren Syndrome dry eye with anti-inflammatory therapy.** *Clin Ophthalmol* 2014; 8:1447–58.
2. Martínez-Larrarte JP, Yusími R. **Síndrome de Sjögren Sjögren syndrome.** *Rev Cubana Med* 2010; 49(2):61–76.
3. Morais-Santos LA, Melo-Barbalho JC, Moura de Bortoli M. **Síndrome de Sjogren Primária - relato de caso.** *Cir Traumatol Buco-Maxilo-Fac Camarigibe* 2013; 13(2):63–8.
4. Ming-Chi Lu, Wen-Yao Yin, Tzunk-Yea Tsai, Malcolm Koo, Ning-Sheng Lai. **Increased risk of primary Sjögren's syndrome in female patients with thyroid disorders: a longitudinal population-based study in Taiwan.** *Plos One* 2013; 8(10):1-5.
5. Pérez P, Anaya JM, Aguilera S, Urzúa U, Munroe D, Molina C, et al. **Gene expression and chromosomal location for susceptibility to Sjögren's syndrome.** *J Autoimmun* 2009; 33(2):99–108.
6. Bohórquez C, Sanchez AI, Turrión AI, Albarrán F. **Protocolo diagnóstico del síndrome seco.** *Medicine* 2009; 10(29):1981–84.
7. Delli K, Vissink A, Spijkervet FKL. **Salivary gland biopsy for Sjögren's syndrome.** *Oral Maxillofac Surg Clin North Am* 2014; 26(2014):22–33.
8. Patel R, Shahane A. **The epidemiology of Sjögren's syndrome.** *Clin Epidemiol* 2014; 6(1):247–55.
9. Chalem F. **Síndrome de Sjögren.** *Acta Med Colomb* 1999; 24(4):123–6.
10. Napeñas JJ, Rouleau TS. **Oral complications of Sjögren's syndrome.** *Oral Maxillofac Surg Clin North Am* 2014; 26(2014):55–62.
11. Sankar V, Noll JL, Brennan MT. **Diagnosis of Sjögren's Syndrome: American-European and the American college of rheumatology classification criteria.** *Oral Maxillofac Surg Clin North Am* 2014; 26(2014):13–22.
12. Calvo-Aranda E, Muñoz-Fernandez S. **Síndrome de Sjögren.** *Jano* 2011; 1(1):53–8.
13. Rekten TR, Jonsson M V. **Sjögren's Syndrome: An update on epidemiology and current insights on pathophysiology.** *Oral Maxillofac Surg Clin North Am* 2014; 26(2014):1–12.
14. Kivity S, Arango MT, Ehrenfeld M, Tehori O, Shoenfeld Y, Anaya JM, et al. **Infection and autoimmunity in Sjogren's syndrome: A clinical study and comprehensive review.** *J Autoimmun* 2014; 51(2014):17–22.
15. Morcillo-Valle M. **Síndrome de Sjögren.** *Medicine* 2009; 10(29):1942–8.
16. Gonzalez O, Santos E, Nuñez N. **Síndrome de Sjögren.** *Medisan* 2011; 15(12):1804–9.
17. Wandstrat a, Wakeland E. **The genetics of complex autoimmune diseases: non-MHC susceptibility genes.** *Nature Immunology* 2001; 2(9):802–9.
18. Bowman SJ, Rao V. **Sjögren's syndrome.** *Medicine* 2014; 42(3):162–6.
19. Reyes LI, León F, Rozas MF, González P, Naves R. **BAFF: Una citoquina reguladora de linfocitos B implicada en autoinmunidad y cáncer linfoide.** *Rev Méd Chile* 2006; 134:1175–84.
20. Amador-Patarollo, MJ. **Características Clínicas y sociodemográficas de pacientes colombianos con síndrome de sjögren solo y asociado a otras enfermedades autoinmunes [tesis].** Bogotá: Universidad Colegio Mayor de Nuestra Señora del Rosario, Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud: Universidad CES; 2013.
21. Catanzaro J, Dinkel S. **Sjögren's Syndrome: The Hidden Disease.** *Medsurg Nursing* 2014; 23(4):219–24.
22. Goules AV, Tzioufas AG, Moutsopoulos HM. **Classification criteria of Sjögren's syndrome.** *J Autoimmun* 2014; 48-49(2014):42–5.
23. Ergun S, Çekici A, Topcuoglu N, Migliari DA, Külekçi G, Tanyeri H, et al. **Oral status and Candida colonization in patients with Sjögren's syndrome.** *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2010; 15(2):310-15.
24. Yihua Lin, Qun Yi, Deyun Cheng. **Case Report Rapid progressive interstitial lung disease as initial manifestation of primary Sjögren 's syndrome : a case report.** *Int J Clin Exp Med* 2014; 7(12):5904–8.
25. Rodrigo HF, Stavile RN, Deleo S. **Histoplasmosis diseminada, linfopenia y síndrome de Sjögren.** *Medicina* 2012; 72(5):435–8.
26. Díaz-Paul SC, Velasquez-Franco CJ, Pinto-Peñaranda LF, Marquez JD. **Síndrome de Sjögren : revisión clínica con énfasis en las manifestaciones dermatológicas.** *Rev Colomb Reumatol* 2008; 15(1):35–48.

27. Colaci M, Cassone G, Manfredi A, Sebastiani M, Giuggioli D, Ferri C. **Case Report Neurologic Complications Associated with Sjögren's Disease: Case Reports and Modern Pathogenic Dilemma.** *Neurological Medicine* 2014; 2014:1–12.
28. Letourneux C, Diemunsch P, Korganow AS, Akliadous CY, Bellocq JP, Mathelin C. **First report of granulomatous mastitis associated with Sjögren's syndrome.** *World J Surg Oncol* 2013; 11(268):1-5.
29. Sirvent AE, Enríquez R, Cabezuelo JB, Reyes A. **Insuficiencia renal severa en el síndrome de Sjögren primario.** *Nefrología* 1997; 17(6):528–9.
30. Cruz-Tapias P, Rojas-Villarraga A, Maier-Moore S, Anaya JM. **HLA and Sjögren's syndrome susceptibility. A meta-analysis of worldwide studies.** *Autoimmun Rev* 2012; 11(4):281–7.
31. Kanagawa S, Morinobu A, Koshihara M, Kageyama G, Hayashi N, Yoshino S, et al. **Association of the TAP2*Bky2 allele with presence of SS-A/Ro and other autoantibodies in Japanese patients with systemic lupus erythematosus.** *Lupus* 2003; 12(4):258–65.
32. Anaya JM, Delgado-Vega AM, Castiblanco J. **Genetic Basis of Sjögren's Syndrome. How Strong is the Evidence?.** *Clin Dev Immunol* 2006; 13(2-4):209–22.
33. Mavragani CP, Moutsopoulos HM. **The geoepidemiology of Sjögren's syndrome.** *Autoimmun Rev* 2010; 9(2010):305–10.
34. Radić M. **Role of Helicobacter pylori infection in autoimmune systemic rheumatic diseases.** *World J Gastroenterol* 2014; 20(36):12839-46.
35. Costenbader KH, Gay S, Alarcón-Riquelme ME, Iaccarino L, Doria A. **Genes, epigenetic regulation and environmental factors: Which is the most relevant in developing autoimmune diseases?.** *Autoimmun Rev* 2012; 11(2012):604–9.
36. Brito-zerón P, Bove A, Perez M, Diaz-lagares C, Gandía M, Soto-cárdenas MJ, et al. **La importancia del laboratorio en el diagnóstico del síndrome de sjögren primario.** *Rev Fac Cien Med* 2009; 66(1):14–30.
37. Pan Wei, Chunlei Li, Lu Qiang, Jing He, Zhanguo Li, Hong Hua. **Role of salivary anti-SSA/B antibodies for diagnosing primary Sjogren's syndrome.** *Med Oral Patol Oral y Cir Bucal* 2015; 20(2):156–60.
38. Rasmussen A, Ice JA, Li H, Grundahl K, Kelly JA, Radfar L, et al. **Comparison of the American-European Consensus Group Sjogren syndrome classification criteria to newly proposed American College of Rheumatology criteria in large, carefully characterized sicca cohort.** *Ann Rheum Dis* 2014; 73(1):1–17.
39. Plaza ML, Soto AA, Ramírez MA, Ruiz AC, Uehara N, Huerta A, et al. **Tratamiento interdisciplinario en un paciente con síndrome de Sjögren. Reporte de caso.** *Rev Mex Periodontol* 2013; 4(1):24–30.
40. Carsons S. **Síndrome de Sjögren.** Madrid: Elsevier; 2006.
41. Tsifetaki N, Kitsos G, Paschides CA, Alamanos Y, Eftaxias V, Voulgari PV, et al. **Oral pilocarpine for the treatment of ocular symptoms in patients with Sjögren's syndrome: a randomised 12 week controlled study.** *Ann Rheum Dis.* 2003; 62:1204–7.
42. Petrone D, Condemi JJ, Fife R, Gluck O, Cohen S, Dalgin P. **A double-blind, randomized, placebo-controlled study of cevimeline in Sjögren's syndrome patients with xerostomia and keratoconjunctivitis sicca.** *Arthritis Rheum* 2002; 46(3):748–54.
43. Pan Q, Angelina A, Marrone M, Strak WJ, Heflin T, Tang L, Akpek EK. **Autologous serum eye drops for dry eye syndrome.** *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 8:1-23.
44. Mariette X, Ravaud P, Steinfeld S, Baron G, Goetz J, Hachulla E, et al. **Inefficacy of Infliximab in Primary Sjögren's Syndrome: Results of the Randomized, Controlled Trial of Remicade in Primary Sjögren's Syndrome (TRIPSS).** *Arthritis Rheum* 2004; 50(4):1270–6.
45. Devauchelle-Pensec V, Pennec Y, Morvan J, Pers JO, Daridon C, Jousse-Joulin S, et al. **Improvement of Sjögren's syndrome after two infusions of rituximab (anti-CD20).** *Arthritis Care Res* 2007; 57(2):310–17.
46. St Clair EW, Levesque MC, Luning ET, Vivino FB, Alappatt CJ, Spsychala ME, et al. **Rituximab therapy for primary Sjögren's syndrome: an open-label clinical trial and mechanistic analysis.** *Arthritis Rheum* 2013; 65(4):1097–1106.
47. Blüml S, McKeever K, Ettlinger R, Smolen J, Herbst R. **B-cell targeted therapeutics in clinical development.** *Arthritis Res Ther* 2013; 15(1):1-21.
48. Carubbi F, Cipriani P, Marrelli A, Di Benedetto P, Ruscitti P, Berardicurti O, et al. **Efficacy and safety of rituximab treatment in early primary Sjögren's syndrome: a prospective, multi-center, follow-up study.** *Arthritis Res Ther* 2013; 15(5):1-14.
49. Brown S, Navarro Coy N, Pitzalis C, Emery P, Pavitt S, Gray J, et al. **The TRACTISS protocol: a randomised double blind placebo controlled clinical trial of anti-B-cell therapy in patients with primary Sjögren's Syndrome.** *BMC Musculoskelet Disord* 2014; 15:1-10.
50. Steinfeld SD, Tant L, Burmester GR, Teoh NKW, Wegener WA, Goldenberg DM, et al. **Epratuzumab (humanised anti-CD22 antibody) in primary Sjögren's syndrome: an open-label phase I/II study.** *Arthritis Res Ther* 2006; 8:1-11.

