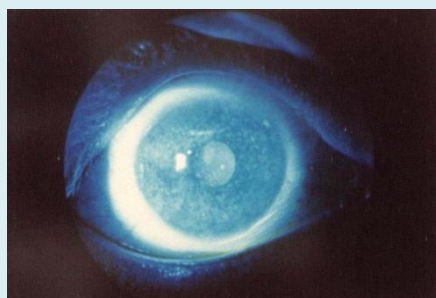


GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA
SOCIEDAD ESPAÑOLA DE MEDICINA INTERNA

SÍNDROME DE SJÖGREN



Guía de Diagnóstico 2009

Grupo de Trabajo en Síndrome de Sjögren
Grupo de Estudio de Enfermedades Autoinmunes (GEAS)
Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI)

AUTORES

Coordinador de la Guía

Manuel Ramos-Casals

Editores de la Guía Diagnóstica 2009

Marta Pérez-de-Lis

M^a José Soto-Cárdenas

Panel de Expertos

Miriam Akasbi

Servicio de Medicina Interna
Hospital Infanta Leonor
Madrid

Carmen Hidalgo Tenorio

Servicio de Medicina Interna
Hospital Virgen de las Nieves
Granada

Roberto Pérez Alvarez

Servicio de Medicina Interna
Hospital Meixoeiro
Vigo

Pilar Brito-Zerón

Servicio de Enf. Autoinmunes
Hospital Clínic
Barcelona

Juan Jiménez-Alonso

Servicio de Medicina Interna
Hospital Virgen de las Nieves
Granada

Marta Pérez-de-Lis

Servicio de Enf. Autoinmunes
Hospital Clínic
Barcelona

M^a Teresa Camps

Servicio de Medicina Interna
Hospital Carlos Haya
Málaga

M^a Luisa Micó

Servicio de Medicina Interna
Hospital Universitario La Fe
Valencia

Gloria de la Red

Servicio de Medicina Interna
Hospital de l'Esperança
Barcelona

Arnau Casanovas

Servicio de Medicina Interna
Hospital Parc Taulí
Sabadell

Joaquim Oristrell

Servicio de Medicina Interna
Hospital Parc Taulí
Sabadell

Roser Solans

Unidad de Enf. Autoinmunes
Hospital Vall d'Hebron
Barcelona

Antonio Gil Aguado

Servicio de Medicina Interna
Hospital La Paz
Madrid

Lucio Pallarés

Servicio de Medicina Interna
Hospital Son Dureta
Palma de Mallorca

M^a José Soto Cárdenas

Servicio de Medicina Interna
Hospital Puerta del Mar
Cádiz

Fecha de actualización:

31 de enero de 2009

INDICE

Aproximación epidemiológica

- a) Perfil epidemiológico**
- b) Prevalencia e incidencia**
- c) Asociación con otras enfermedades**

Manifestaciones de sospecha clínica

- a) Síndrome seco**
- b) Manifestaciones sistémicas**
- c) Alteraciones analíticas**

Proceso diagnóstico

- a) Confirmar que los síntomas son sugestivos de un síndrome seco**
- b) Confirmación objetiva de alteraciones causadas por el síndrome seco**
 - b1. Diagnóstico oftalmológico de la queratoconjuntivitis sicca*
 - b2. Diagnóstico de la disfunción de las glándulas salivales.*
- c) Demostrar la existencia de alteraciones en el perfil inmunológico**
- d) Estudio histopatológico de las glándulas salivares**
- e) Aplicación de los criterios clasificatorios**

Evaluación diagnóstica según órgano afecto

- **Síntomas generales**
- **Fenómeno de Raynaud**
- **Artritis**
- **Afección cutánea**
- **Vasculitis**
- **Afectación pulmonar**
- **Afección cardíaca**
- **Afección gastrointestinal**
- **Afectación hepática**
- **Afección pancreática**
- **Afectación renal**
- **Afección urológica**
- **Afectación del sistema nervioso periférico**
- **Afección del sistema nervioso central**
- **Afección de pares craneales**
- **Afección muscular**
- **Afectación tiroidea**
- **Afección otorrinolaringológica**

Aproximación epidemiológica

El síndrome de Sjögren (SS) es una enfermedad autoinmune sistémica de evolución crónica que se caracteriza principalmente por la presencia de manifestaciones clínicas ocasionadas por la sequedad de las superficies mucosas del organismo debido a la lesión de las glándulas de secreción exocrina.

El SS es probablemente la enfermedad autoinmune más frecuente en nuestro medio aunque su habitual pobreza sintomatológica, especialmente en una fase evolutiva inicial, conlleva a que esté a menudo infradiagnosticada.

a) Perfil epidemiológico

El SS afecta de forma predominante a mujeres, siendo en las series más amplias el porcentaje de hombres inferior al 10% (1-3). En España la relación es de 13 mujeres por cada varón afecto (4).

Los primeros síntomas suelen aparecer entre la cuarta y la quinta décadas de la vida, siendo la edad media al diagnóstico de 53 años (4), aunque puede aparecer también en niños o en el paciente anciano.

b) Prevalencia e incidencia

Los estudios epidemiológicos más recientes describen una prevalencia del SSp que oscila entre el 0.1 y el 0.5% de la población general (5,6), y que alcanzaría el 1.5-4.4% en el segmento poblacional por encima de los 70 años (5). La incidencia se ha calculado en 4 nuevos casos por 100000 habitantes y año (7)

En la primera vez que el SSp se incluye en la evaluación periódica realizada por el National Arthritis Data Workgroup, que analiza la prevalencia de las principales enfermedades reumatológicas y autoinmunes en USA; la estimación de personas afectadas fue de 0.4-3.3 millones de adultos, cifra solo superada por la fibromialgia (5 millones) aunque superior a la de la artritis reumatoide (1.3 millones) (8).

c) Asociación con otras enfermedades

El SS puede presentarse aislado (SS primario) o asociado a otras enfermedades (SS asociado) como (**Tabla 1**):

- Otras enfermedades autoinmunes sistémicas
- Enfermedades autoinmunes órgano-específicas
- Infecciones víricas crónicas

También existen enfermedades capaces de infiltrar las glándulas exocrinas y producir un cuadro clínico muy similar al del SSp (SS simulado) (**Tabla 2**)

Tabla 1. Síndrome de Sjögren asociado a otras enfermedades

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

***Asociaciones superiores al 10% de pacientes**

Tabla 2. Enfermedades simuladoras de SS (otras causas de infiltración de las glándulas exocrinas)

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

Manifestaciones de sospecha clínica

Las manifestaciones que deben hacer sospechar el diagnóstico de un SS son:

a) Síndrome seco

Los síntomas que presentan más del 95% de pacientes con SS son los relacionados con la sequedad oral y ocular (**Tabla 3**).

La aparición de síntomas de sequedad en otras localizaciones puede hacer sospechar el diagnóstico de SS, aunque si no van acompañados de las manifestaciones más frecuentes (xerostomía y/o xeroftalmía) raramente son signo indicativo de padecer la enfermedad.

TABLA 3. Síntomas sugestivos de la existencia de sequedad oral u ocular

Sequedad oral

- sensación de boca seca
- dificultad para hablar
- dificultad para comer (pérdida de peso)
- halitosis
- alteración del sabor de los alimentos
- disestesias
- sensación de ardor o quemazón bucal y labial
- "boqueras"
- intolerancia para alimentos ácidos y picantes
- múltiples caries
- enfermedad periodontal grave
- candidiasis oral

Sequedad ocular

- sensación de tener arenilla o tierra
- falta de lagrimeo
- sensación de fatiga visual
- parpadeo excesivo
- presencia de "legañas"
- disminución leve de agudeza visual
- hipersensibilidad a la luz
- deslumbramiento superior al habitual
- úlceras corneales
- síntomas de intolerancia a las lentes de contacto

b) Manifestaciones sistémicas

Existen manifestaciones no asociadas a la sintomatología de sequedad que pueden ser la primera manifestación de la enfermedad (o la más prominente) ante las que el SS siempre debe incluirse en el diagnóstico diferencial (**Tabla 4**).

c) Alteraciones analíticas

Aunque habitualmente son asintomáticas, determinadas alteraciones deben hacer pensar también en la posibilidad diagnóstica de un SS incipiente o subyacente (**Tabla 4**).

Tabla 4. Síntomas, situaciones clínicas y alteraciones analíticas no relacionadas con sequedad ante los que debe investigarse la presencia de un SS

- Fiebre de origen no filiado
- Parotidomegalia
- Púrpura cutánea
- Fenómeno de Raynaud
- Neuropatía periférica
- Fibrosis pulmonar
- Madre de niño con bloqueo cardíaco congénito
- Madre de niño con lupus neonatal

- Elevación de VSG
- Hipergammaglobulinemia
- Leucopenia
- Neutropenia
- Plaquetopenia
- Banda monoclonal en sangre y/o orina
- ANA o FR positivos en una paciente asintomática

Proceso diagnóstico

El proceso diagnóstico a realizar ante un paciente con sospecha clínica de SS primario comprende los siguientes pasos secuenciales (**Algoritmo 1**):

a) Confirmar que los síntomas son sugestivos de un síndrome seco

- Los síntomas deben estar presentes por un periodo mantenido mínimo de al menos 3 meses, evaluados de acuerdo a los criterios clasificatorios (9)
- Debemos descartar la principal causa de sequedad de mucosas (especialmente oral), la relacionada con el uso de una gran variedad de fármacos, así como otras causas locales de sequedad oral y ocular (**Tabla 5**)
- Los síntomas deben ser referidos por el paciente de la forma más espontánea posible, sin forzar ni orientar excesivamente la anamnesis.

TABLA 5. Causas no autoinmunes de sequedad ocular y sequedad oral

a) Sequedad oral

- Fármacos: sedantes, hipnóticos, narcóticos, fenotiacinas, atropina, antiparkinsonianos, antihistamínicos, efedrina, adrenalina, anfetaminas.
- Enfermedades granulomatosas (sarcoidosis, tuberculosis, lepra)
- Enfermedades de depósito (amiloidosis, hemocromatosis, Gaucher)
- Enfermedad injerto contra el huésped
- Fibrosis quística
- Diabetes Mellitus
- Hiperlipemia
- Irradiación
- Traumatismo o cirugía de cabeza o cuello
- Ausencia o malformación glandular

b) Sequedad ocular

- Sdr Stevens-Johnson, penfigoide
- Conjuntivitis crónica
- Toxicidad
- Hipovitaminosis A
- Ausencia congénita o malformación glandular
- Traumatismo
- Alteración neurológica
- Blefaritis crónica
- Sinalefaron
- Anestesia corneal
- Irregularidad epitelial

b) Confirmación objetiva de alteraciones causadas por el síndrome seco**b1. Diagnóstico oftalmológico de la queratoconjuntivitis sicca**

Las exploraciones incluidas en los criterios clasificatorios (9) son:

- **Test de Schirmer de tipo I**

Se aconseja efectuarlo sin anestésico, colocando una tira de papel filtro (tipo Whatman nº41) en el fondo de saco conjuntival inferior cercano a la comisura palpebral lateral, y manteniendo los ojos abiertos durante 5 minutos.

Se considera normal una humidificación del papel superior a 10 mm y patológica si es inferior a 5 mm.

- **Test de tinción corneal y conjuntival con Rosa de Bengala**

La tinción con Rosa de Bengala es más específica y menos sensible que el test de Schirmer para el diagnóstico de xeroftalmia. Se efectúa instilando unas gotas de Rosa de Bengala al 1%. Aunque existen diversas escalas para cuantificar el grado de queratitis, los criterios actuales definen como tinción patológica una puntuación de 4 o más en la escala de Bijsterveld.

Existen otras exploraciones no incluidas en los criterios clasificatorios pero que han mostrado su utilidad en la práctica clínica, como la **tinción corneal y conjuntival con fluoresceína** o la **medida del tiempo de rotura lagrimal (tear break-up time, TBUT)**.

b2. Diagnóstico de la disfunción de las glándulas salivales.

Las exploraciones incluidas en los criterios clasificatorios son:

- Gammagrafía parotídea que muestre retraso en la captación, concentración reducida o retraso en la secreción del marcador (grado 2 o superior de la clasificación de Schall et al, 10)

- Sialografía con alteraciones difusas ductales y acinares.

- Flujo salival no estimulado de 1,5 ml o menos en 15 minutos.

Estudios recientes sugieren un futuro papel de la ecografía de glándulas salivares en la evaluación diagnóstica del SSp (11,12)

c) Demostrar la existencia de alteraciones en el perfil inmunológico

El estudio inmunológico del paciente en el que se sospecha un SS debe incluir:

- ANA

- Anticuerpos anti-Ro/SS-A y anti-La/SS-B

- Anticuerpos anti-dsDNA
- Factor reumatoide
- Fracciones C3 y C4
- Crioglobulinas
- Cuantificación inmunoglobulinas e IEF sérica

d) Estudio histopatológico de las glándulas salivares

Biopsia de glándulas salivares menores que muestre una sialadenitis focal en el estudio histopatológico (grado 3-4 de la clasificación de Chisholm y Mason).

Efectos adversos asociados a su realización = 13% (13).

No existe consenso internacional sobre la obligatoriedad de realizar biopsia a todo paciente con la sospecha diagnóstica de SS. Su indicación dependerá sobre todo de factores de ámbito local (tipo de centro y equipo médico, experiencia personal, etc). Un reciente estudio muestra que su realización lleva al cumplimiento de los criterios clasificatorios de 2002 en solo un 23% de pacientes biopsiados con sospecha de SS (13).

No obstante recomendaríamos su realización en las siguientes situaciones:

- Pacientes con alta sospecha clínica pero perfil inmunológico negativo o poco sugestivo
- Situaciones en las que el resultado de la biopsia sea necesario para apoyar el diagnóstico de SSp ante la necesidad de aplicar terapias sistémicas de alta complejidad
- Sospecha de enfermedades o procesos capaces de simular un SS (Tabla 2)

e) Aplicación de los criterios clasificatorios

Los criterios clasificatorios vigentes son los Americano-Europeos de 2002 (9), que son a su vez una ligera modificación de los previos (Europeos de 1993) y que consiste en que para su cumplimiento es obligatoria la presencia de anticuerpos anti-Ro/La o bien una biopsia salivar positiva (**Tabla 6**).

El aspecto más controvertido en la práctica clínica de los criterios de 2002 es que hacen obligatoria la realización de la biopsia salivar en aquellos pacientes sin anticuerpos anti-Ro/La para poder valorar el cumplimiento de dichos criterios.

La indicación de la biopsia salivar, de acuerdo al apartado anterior, deberá ser evaluada de forma individual de acuerdo al contexto clínico del paciente y el juicio clínico del equipo médico.

Los estudios más recientes muestran disparidad en su reproducibilidad (excelente en unos estudios -13- o variación importante entre patólogos en otros -14-) y que su repetición no aporta nueva información (15)

Tabla 6. Criterios clasificatorios americano-europeos de 2002

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

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

Evaluación diagnóstica según órgano afecto

El protocolo diagnóstico de las principales manifestaciones sistémicas que puede presentar el paciente con SSp debe evaluar los siguientes aspectos:

- Conocer las principales características de cada afección sistémica en el contexto del SSp (**Caract**)
- Realizar las exploraciones complementarias necesarias para evaluar la gravedad, tipo y/o extensión de la afección del órgano (**ExpC**)
- Descartar la posible existencia de otras enfermedades autoinmunes asociadas (**DxDf**)

Síntomas generales

Los síntomas generales incluyen una gran variedad de síntomas:

- ARTRALGIAS Y MIALGIAS. Dolores articulares y musculares sin signos inflamatorios. Es la manifestación del aparato locomotor más frecuente.
- FATIGA. La sensación de fatiga es experimentada por más del 80% de pacientes con SSp, es uno de los síntomas que más afecta a la calidad de vida del paciente. Estudios recientes han relacionado la fatiga con hipotensión (16), disautonomía (17,18) o con hipertensión pulmonar (19)
- FIEBRE. Se ha descrito fiebre intermitente hasta en un 40% de los pacientes con SS, aunque sin alteraciones significativas en los reactantes de fase aguda como la proteína C reactiva (PCR) (a diferencia de la fiebre de origen infeccioso). Su persistencia siempre obliga a descartar procesos linfoproliferativos. La aparición de un síndrome febril sin causa aparente, especialmente en el caso de una febrícula persistente (37.5-38°C) sin otros síntomas acompañantes (escalofríos, sudoración, síndrome constitucional) y muy bien tolerada, puede observarse con relativa frecuencia, sobre todo en pacientes jóvenes con una gran expresión inmunológica. En estos pacientes puede representar incluso la manifestación inicial de la enfermedad (fiebre de origen desconocido).
- CEFALEA. El porcentaje de pacientes es del 78% en dos estudios recientes (20,21), algo inferior al observado en LES (87%) pero superior al observado en una población control (21).
- ALERGIA. Existe una relación entre el SS y los procesos alérgicos. Algún trabajo ha mostrado que hasta un 65% de pacientes presentan al menos algún tipo de manifestación alérgica, especialmente reacción alérgica a fármacos y dermatitis de contacto. Las manifestaciones alérgicas fueron más frecuentes en aquellos

pacientes con anticuerpos anti-Ro/SS-A. Recientemente se han descrito 3 pacientes con SS e hipersensibilidad química múltiple.

Fenómeno de Raynaud

Caract: El fenómeno de Raynaud (FR) suele cursar en tres fases consecutivas de cambios de coloración: la primera es la fase sincopal (palidez), que puede ir seguida de una fase asfíctica (cianosis) y una fase final hiperémica (rubeosis). Es una de las manifestaciones extraglandulares que con más frecuencia puede ser uno de los primeros signos sugestivos del SSp. El curso clínico en el paciente con SS primario suele ser más benigno que en la esclerodermia, produciendo raramente secuelas vasculares importantes.

ExpC: En el paciente con SSp y fenómeno de Raynaud se debe realizar capilaroscopia y determinación de anticuerpos anticentrómero (22), especialmente en los casos de mayor gravedad o con un perfil inmunológico consistente en ANA a títulos altos con Ro y La negativos.

DxD: Esclerosis sistémica limitada.

Artritis

Caract: Su forma de presentación más frecuente en el SSp es la poliartritis simétrica no erosiva (menos frecuente la oligoartritis o monoartritis). Las articulaciones más frecuentemente afectadas son las interfalángicas proximales y distales y las metacarpofalángicas, siendo más infrecuente la afección de grandes articulaciones (muñeca, rodillas o tobillos). Excepcional la artropatía de Jaccoud.

ExpC: Radiología simple de de manos y pies y de las articulaciones afectas con el fin de buscar erosiones óseas. Según hallazgos y cuadro clínico, se ampliará estudio mediante determinación de anticuerpos anti-CCP y antidsDNA.

DxDf: Las dos enfermedades que deben ser descartadas en el paciente con SS y artritis son el LES y la AR.

Afección cutánea

Caract: Además de la púrpura, el paciente con SSp puede presentar una gran variedad de lesiones cutáneas, en las que se requiere la colaboración del dermatólogo para realizar un diagnóstico

- ERITEMA ANULAR. Las principales características de estas lesiones cutáneas son su forma policíclica y geográfica, de color rojo aclarándose en el centro, y su fotosensibilidad, con un aspecto indistinguible del LECS y la presencia en todos los casos de anticuerpos anti-Ro/SS-A. Estas lesiones relacionadas con los anticuerpos anti-Ro que aparecen en pacientes con SS primario deben ser

consideradas como el equivalente en el SS primario de las lesiones cutáneas que presentan los pacientes con LES con anticuerpos anti-Ro/SS-A (LECS).

- LUPUS NEONATAL. Las madres con anticuerpos anti-Ro/SS-A pueden transferir a sus hijos recién nacidos estos anticuerpos, que pueden desarrollar lesiones de LECS o eritema anular. Las lesiones se resuelven cuando los anticuerpos adquiridos de la madre desaparecen de la circulación del niño.
- ERITEMA NODOSO. Es la paniculitis más frecuente del SS, aún así solo se han descrito 17 casos. Se han publicado además dos casos de paniculitis linfocitaria necrotizante, un caso de paniculitis lobular de células plasmáticas, tres casos de paniculitis mixta septal-lobular con granulomas y un caso de paniculitis lobular granulomatosa.
- LIQUEN PLANO. Infrecuente (11 casos publicados).

DxD:

- ERITEMA ANULAR. Los pacientes con SS primario que presenten este tipo de lesiones cutáneas deben ser seguidos con especial cuidado con el fin de descartar la aparición de manifestaciones sugestivas de LES.
- ERITEMA NODOSO. Ante su presencia deben descartarse otros procesos, sobre todo fármacos y sarcoidosis, y menos frecuente tuberculosis, infección estreptocócica o enfermedad de Behçet.
- LIQUEN PLANO. Descartar infección por virus hepatitis C (VHC).

Vasculitis

a) Vasculitis cutánea

Caract: La manifestación más frecuente es la púrpura palpable, generalmente en las extremidades inferiores. Otras manifestaciones cutáneas incluyen máculas eritematosas y lesiones papulares.

Las principales características de la vasculitis cutánea en el paciente con SSp son (23):

- el predominio de la vasculitis de pequeño vaso frente a la de mediano calibre
- el predominio de la vasculitis leucocitoclástica sobre la linfocítica
- su asociación con otros datos de actividad sistémica y analítica
- la crioglobulinemia es la causa más frecuente de vasculitis cutánea en el SSp

Cerca de un 5% de los casos de vasculitis cutánea se presentan como una urticaria-vasculitis.

ExpC: En todo paciente con púrpura cutánea se determinarán las crioglobulinas. En caso de afección vasculítica extracutánea y/o lesiones cutáneas graves (úlceras, isquemia o necrosis) se determinarán los ANCA y se evaluará la realización de biopsia cutánea o de músculo y nervio (24).

DxD: Es poco frecuente la existencia de una vasculitis sistémica en el paciente con SSp, que puede clasificarse en tres tipos (23):

- afección vasculítica sistémica **crioglobulinémica**, la vasculitis que causa una mayor mortalidad en el SSp.
- vasculitis necrotizante **tipo PAN**: se han descrito un total de 21 pacientes con SS y una vasculitis de mediano calibre tipo PAN, en su gran mayoría localizada (músculo y nervio, aparato digestivo y riñón), sin llegar a cumplir criterios clasificatorios de PAN.
- Coexistencia de una vasculitis sistémica **ANCA+**: es la situación descrita con más infrecuencia en el paciente con SSp (casos anecdóticos)

Afectación pulmonar

Caract: Los dos tipos más frecuentes de afección pulmonar asociadas al SSp son:

- NEUMOPATÍA INTERSTICIAL. La forma más frecuente en el SSp es la neumonitis intersticial linfocítica (NIL). Su historia natural es variable, aunque estudios de seguimiento durante 10 años sugieren un curso más benigno que la esclerodermia (25).
- NEUMOPATÍA OBSTRUCTIVA. Recientes trabajos apuntan al predominio de la afección bronquial o bronquioloalveolar por encima de la intersticial, con afección primordial de las vías aéreas pequeñas y grandes incluso con frecuentes zonas de atrapamiento aéreo. Posiblemente las bronquiectasias sean la afección pulmonar más frecuente en el paciente con SSp.

ExpC: Ante la sospecha clínica de afectación pulmonar se realizará:

- radiología simple de tórax
- funcionalismo respiratorio + DLCO
- TC torácico de alta resolución (si alteración en cualquiera de las anteriores)

Aunque excepcional, puede ocurrir que en función de los resultados y la clínica se deba ampliar el estudio con otras exploraciones

- fibrobroncoscopia + BAL, biopsia pulmonar en casos de dudas en el TACAR
- ecocardiografía y pruebas diafragmáticas en el paciente con alteración en el PFR y pruebas de imagen normales.

DxD: el diagnóstico en un paciente con SSp de una fibrosis pulmonar bibasal o de una hipertensión pulmonar (infrecuente en el SS primario, 41 casos publicados -26-) obliga a descartar en especial una esclerosis sistémica limitada.

Afección cardíaca

Caract: Es una de las manifestaciones sistémicas más infrecuentes en el paciente adulto con SSp:

- PERICARDITIS. Prevalencia muy inferior a la del LES (<5%), misma presentación clínica (dolor punzante centrotorácico, en ocasiones disnea y malestar general). Casos graves anecdóticos con datos de restricción importante e insuficiencia cardíaca secundaria. Por el contrario, mediante ecocardiografía puede detectarse derrame pericárdico moderado hasta en un 30% de casos, generalmente asintomático y sin repercusión hemodinámica.
- MIOCARDITIS. La miocarditis autoinmune es una de las complicaciones más graves del paciente con EAS. Excepcional en el SS primario (casos aislados).
- VALVULOPATÍA. Un reciente estudio muestra una mayor frecuencia de afección valvular frente a un grupo control (19), siendo la alteración más frecuente la regurgitación mitral.

Mayor implicación clínica posee el bloqueo cardíaco en el niño de madre Ro+:

- BLOQUEO CARDIACO CONGÉNITO. Se asocia de forma invariable con la presencia de anticuerpos anti-Ro/SS-A y anti-La/SS-B en el suero de las madres. Estos anticuerpos cruzan la barrera placentaria y producen una inflamación con posterior fibrosis del tejido de conducción fetal entre las semanas 16 y 25 de gestación. El bloqueo puede ser mortal o puede condicionar una bradicardia grave. Se estima que afecta a menos del 5% de los recién nacidos de madres Ro+, porcentaje que alcanza el 20% en el segundo embarazo. Un 70-90% de los niños que sobreviven acaban con implantación de marcapasos definitivo en la edad adulta (27).

DxD: La escasa frecuencia de derrame pericárdico sintomático en el SS primario obliga a descartar la presencia de otras enfermedades autoinmunes (especialmente LES) o neoplásicas asociadas. En el caso de la miocarditis, es más frecuente en el SS asociado a LES o AR que no en el SS primario.

Afección gastrointestinal

Caract: Existen diversas manifestaciones de afección del tracto gastrointestinal en el paciente con SSp, que oscilan de forma importante tanto en frecuencia como en significado clínico:

- DISFAGIA. Frecuente en pacientes con SSp, suele estar relacionada con la existencia de una xerostomía grave. La mayoría de estudios muestran que la disfagia no se correlaciona con la existencia de disfunción esofágica.
- GASTRITIS CRÓNICA. Hallazgo habitual en la endoscopia digestiva del paciente con SSp, aunque sin un significado clínico claro. Lo más frecuente es detectar una gastritis superficial, y sólo en un 10% una gastritis crónica con una inflamación moderada. En la clasificación de la gastritis crónica atrófica se incluye el tipo A (con afectación predominante del fundus y cuerpo gástrico) y la tipo B (relacionada con la presencia de *Helicobacter pylori* y con afectación predominante del antro).
- INFECCIÓN POR HELICOBACTER PYLORI. Aunque se ha detectado en un 30-70% de biopsias gástricas de pacientes con SSp, de los 5 estudios que han analizado la seroprevalencia de infección, 3 no encontraron diferencias significativas respecto al grupo control. Se ha postulado una posible relación entre el *Helicobacter pylori*, la gastritis crónica atrófica y el linfoma MALT. Los pacientes con linfoma gástrico e infección por *H. pylori* pueden obtener una remisión en la mayoría de los casos erradicando la infección, remisiones que pueden ser duraderas. Sin embargo, no se ha demostrado que el paciente con SSp y dispepsia presente mejoría significativa tras la erradicación de la bacteria.
- ALTERACION INTESTINAL. El intestino delgado y el colon pueden participar también del proceso generalizado de infiltración inflamatoria en los pacientes con SSp. La xerostomía puede condicionar situaciones de malnutrición en algunos pacientes, sobre todo de edad avanzada.

DxD:

- DISFAGIA. Si se asocia a alteraciones de la motilidad del esófago, debe descartarse la coexistencia con una esclerodermia. Se han descrito casos aislados de acalasia o membranas esofágicas.
- GASTRITIS CRÓNICA. Los pacientes con SSp presentan anticuerpos anti-célula parietal gástrica hasta en un 30%, aunque es excepcional la asociación con una anemia perniciosa. También debe descartarse un linfoma gástrico.
- ALTERACIÓN INTESTINAL. La malnutrición es excepcional en los pacientes con SSp, si no se asocia con esclerodermia. La alteración en el ritmo intestinal es frecuente pero suele estar relacionada con procesos asociados como el síndrome del intestino irritable (fibromialgia). Estudios recientes sugieren el estudio de otros procesos como la alergia a las proteínas de leche de vaca (28) o celiaquía (29).

Afectación hepática

Caract: Se presenta como alteración en el perfil hepático asintomática. A pesar de que ciertas patologías suelen presentarse con predominio de elevación de transaminasas (VHC) y otras de enzimas de colestasis (CBP), es frecuente que no se cumpla esta norma (30)

ExpC: Ante la existencia de alteración del perfil hepático se realizará:

- serología VHC
- anticuerpos antimitocondriales
- ecografía abdominal

Con estas tres exploraciones diagnosticaremos las tres principales causas de afección hepática en el paciente con SSp (**algoritmo 2**):

- infección crónica por VHC
- cirrosis biliar primaria (CBP)
- esteatosis hepática

Si los resultados no son concluyentes puede que sea necesario completar el estudio mediante biopsia hepática.

DxD: La alteración del perfil hepático en el paciente con SSp requiere en primer lugar descartar las causas farmacológicas.

En caso de no alcanzar un diagnóstico deben plantearse otros diagnósticos más infrecuentes:

- infección VHB
- hepatitis autoinmune tipo II
- colangitis esclerosante
- colangitis autoinmune
- enfermedad celiaca

Afección pancreática

Caract: Es frecuente la existencia de alteraciones en las pruebas funcionales pancreáticas. La mayoría de las veces, los pacientes están asintomáticos. Se han descrito casos aislados de pancreatitis de repetición.

ExpC: Enzimas pancreáticos, ecografía abdominal.

DxD: Colelitiasis. Casos excepcionales de pancreatitis esclerosante (asociada a enfermedad de Mickulicz o síndrome de hiperIgG4 -31-).

Afectación renal

Caract: Los dos tipos más frecuentes de afección renal asociadas al SSp son:

- ACIDOSIS TUBULAR RENAL/NEFRITIS INTERSTICIAL. Sospechar ante hipopotasemia, litiasis renal o nefrocalcinosis. Es la afectación renal más

frecuente del SSp, habitualmente asintomática y provoca una acidosis tubular renal distal completa o incompleta.

- GLOMERULONEFRITIS. Sospechar ante alteración del sedimento, proteinuria mayor de 500 mg/24 horas y/o elevación de creatinina.

ExpC:

- El diagnóstico de la ATR se basa en la comprobación de la incapacidad de reducir el pH urinario por debajo de 5.5 con la prueba de acidificación.
- En el caso de sospecha de glomerulonefritis se determinarán las crioglobulinas (la causa más frecuente), los ANCA y la dosificación de C3 y C4, y se valorará la realización de punción-biopsia renal guiada por ecografía.

DxD: Debido a su infrecuencia, la glomerulonefritis en el paciente con SSp obliga a descartar la existencia de otras enfermedades autoinmunes asociadas (principalmente LES, más raramente vasculitis renal ANCA+).

Afección urológica

Caract: La cistitis intersticial es una de las manifestaciones probablemente más infradiagnosticadas en el SSp. La cistitis intersticial es un trastorno vesical crónico y grave que produce polaquiuria, nicturia y dolor suprapúbico. Suele afectar a mujeres, los urinocultivos son siempre negativos y no responde a los antibióticos.

ExpC: Es un diagnóstico por exclusión y se apoya en la presencia de glomerulaciones (anomalías vasculares de la submucosa) o la úlcera de Hunner, observados por cistoscopia.

DxD: Infecciones urinarias de repetición.

Afectación del sistema nervioso periférico

Caract: El sistema nervioso periférico puede afectar a casi un 20% de los pacientes con SSp, e incluye diversas afecciones:

- POLINEUROPATÍA MIXTA SENSITIVO-MOTORA. Es la forma más frecuente de neuropatía periférica en el SS primario. Su distribución característica es distal y simétrica, generalmente con predominio de la afectación sensitiva, en forma de parestesias dolorosas y disestesias, o leve hipoestesia en guante o calcetín. Suele predominar en extremidades inferiores, es generalmente leve, no discapacitante y de tipo axonal, producida por isquemia secundaria a vasculitis en los vasa nervorum. Se suele manifestar después de establecer el diagnóstico de SSp. Se ha descrito de forma excepcional la existencia de afectación neuropática puramente motora.

- **MONONEURITIS MÚLTIPLE.** Se denomina así a la neuropatía que afecta simultánea o secuencialmente a los troncos nerviosos individuales no contiguos de forma multifocal o aleatoria. Es de tipo axonal y está causada por isquemia secundaria a vasculitis de los vasa nervorum. En el SSp no es tan frecuente como la polineuropatía mixta excepto cuando se asocia a crioglobulinemia.
- **NEURONOPATÍA SENSITIVA ATÁXICA.** Causada por la infiltración ganglionar linfocitaria de la raíz dorsal. 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 afectación de las inferiores. Puede asociarse a pupila de Adie o a anhidrosis de distribución metamérica. No es infrecuente que algunos de los casos publicados no cumplan los suficientes criterios para el diagnóstico de SS.

ExpC: Ante todo paciente con SSp y datos clínicos sugestivos de afectación del sistema nervioso periférico deberá realizarse estudio electromiográfico.

Ante un resultado del estudio electromiográfico normal con sospecha clínica elevada, debe evaluarse la existencia de:

- **NEUROPATÍA DE FIBRA PEQUEÑA.** Causada por la alteración de las pequeñas fibras nerviosas localizadas en la epidermis, los pacientes suelen referir sensación de quemazón en las extremidades inferiores y/o alteraciones sensitivas, con estudio electrofisiológico normal. En estos casos se recomienda realizar una biopsia cutánea, que mostrará la reducción y/o la disposición anormal en las fibras nerviosas epidérmicas.

DxD: La principal afección a descartar en el paciente con SSp y parestesias es:

- **SÍNDROMES DE ATRAPAMIENTO** (carpal, ulnar o tarsal generalmente). El más frecuente es la compresión del nervio mediano o síndrome del túnel carpiano, aunque esta patología es también frecuente en la población general y su asociación con el SS podría ser potencialmente fortuita. El diagnóstico es clínico, basado en la existencia de parestesias y dolor en la distribución del nervio mediano de predominio nocturno, que mejoran al sacudir la mano (Flick test), y se confirma mediante EMG.

Otras enfermedades a incluir en el diagnóstico diferencial son la diabetes mellitus, el síndrome de piernas inquietas (32) y la amiloidosis.

Afección del sistema nervioso central

Caract: El espectro de manifestaciones neurológicas en el paciente con SS es muy amplio, e incluye desde formas asintomáticas con hallazgo exclusivo de lesiones T2-hiperintensas en sustancia blanca, a formas de afectación focal o difusa cerebral, de médula espinal o epilepsia, siendo las más frecuentes.

- LESIONES ASINTOMÁTICAS EN SUSTANCIA BLANCA. El significado patogénico de las lesiones en sustancia blanca encontradas en el SSp permanece sin aclarar. En el único estudio de casos y controles (33), los pacientes con SSp tenían un número significativamente mayor de lesiones en la sustancia blanca evidenciadas por RMN cerebral. Las lesiones, redondeadas u ovoideas, la mayoría <1 cm, se localizaban preferentemente en sustancia blanca subcortical y periventricular, con rara afección de ganglios basales, cuerpo calloso o córtex cerebral. Resulta difícil interpretar el significado clínico de estas lesiones hiperintensas en T2 en pacientes asintomáticos, especialmente en mayores de 60 años que presenten factores de riesgo cardiovascular como la HTA, aunque sería recomendable su seguimiento periódico (2-3 años).
- MIELITIS. Alteración del SNC poco frecuente (40 casos descritos), más frecuente en su presentación aguda que crónica. En la mayoría la RM medular mostró la afectación de más de una metámera vertebral, predominio cervico-dorsal y centromedular. La clínica consiste en nivel sensitivo, déficit motor y alteración del control de esfínteres.
- MENINGITIS ASÉPTICA. Manifestación neurológica inusual del SSp (5 casos). Se han descrito casos excepcionales relacionados con fármacos como antiinflamatorios no esteroideos o azatioprina. La meningitis desaparece una vez retirado el fármaco y frecuentemente recurre al recambiarlo.

ExpC: En el paciente con SSp y sospecha de afección del SNC se debe realizar RM, potenciales evocados visuales y análisis del LCR con determinación de bandas oligoclonales.

DxD: Las situaciones que con más frecuencia inducen una mayor complejidad en el diagnóstico diferencial de la afección del SNC en el paciente con SSp son:

- coexistencia de otras EAS (lupus, síndrome antifosfolípídico, vasculitis),
- enfermedad cerebrovascular
- esclerosis múltiple.

Afección de pares craneales

Caract: La afección más frecuente es la neuropatía trigeminal.

- NEUROPATÍA TRIGEMINAL. Se puede asociar a neuropatía sensitiva pura, o como única afectación neurológica. Los síntomas consisten en hipostesia o

parestias 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 puede estar presente pero no suele ser grave y es frecuente la afectación del reflejo corneal. La neuropatía del trigémino puede exacerbar los síntomas del síndrome seco, empeorando los déficits lagrimal y salivar. La percepción del gusto está alterada con pérdida de la sensación del dolor, tacto y de la temperatura en las membranas mucosas.

- OTRAS. Se ha descrito la afectación de otros pares craneales, de forma aislada en el caso de la afectación del III, del VII o del VIII par, o incluso la parálisis múltiple de pares craneales.

ExpC: Electromiografía.

DxD: Parotidomegalia o patología de articulación temporomandibular (neuralgia del V par).

Afección muscular

Caract: La frecuencia de la afectación muscular en el SS primario oscila entre el 0-9%, siendo las mialgias el síntoma más frecuente, y la existencia de miositis excepcional.

ExpC: En caso de sospecha clínica, aconsejamos completar el estudio mediante la determinación de las enzimas musculares, realización de electromiograma y RM muscular. El papel de la biopsia es controvertido. Un estudio (34) ha mostrado una pobre correlación entre clínica y biopsia muscular, ya que la mitad de los pacientes con miositis histológica estaban asintomáticos, mientras que otros pacientes con clínica compatible con miositis presentaban una biopsia muscular normal..

DxD: Como procesos asociados que induzcan afectación muscular en un paciente con SS destacan la coexistencia con una miopatía inflamatoria (incluida la miopatía con cuerpos de inclusión) o la miositis de causa farmacológica. Otros procesos como la miositis focal, granulomatosa o vasculítica suelen cursar de manera silente.

Afectación tiroidea

Caract: Un 30-40% de los pacientes con SSp pueden presentar alteración en el perfil tiroideo, mayoritariamente en forma de hipotiroidismo subclínico (T4 normal, TSH elevada) y asociada a anticuerpos antitiroideos (tiroiditis de Hashimoto).

El hipertiroidismo subclínico es menos frecuente que el hipotiroidismo subclínico.

El hipertiroidismo autoinmune ha sido descrito en forma excepcional en pacientes con SSp.

ExpC: En todo paciente con SSp se debe realizar el estudio hormonal básico (TSH y T4 libre). En función de los resultados y la clínica de cada paciente completaremos

el estudio mediante pruebas hormonales de estimulación/supresión, gammagrafía tiroidea y PAAF.

Afección otorrinolaringológica

Se desconoce su frecuencia, y es una de las afecciones más infradiagnosticadas en el paciente con SSp:

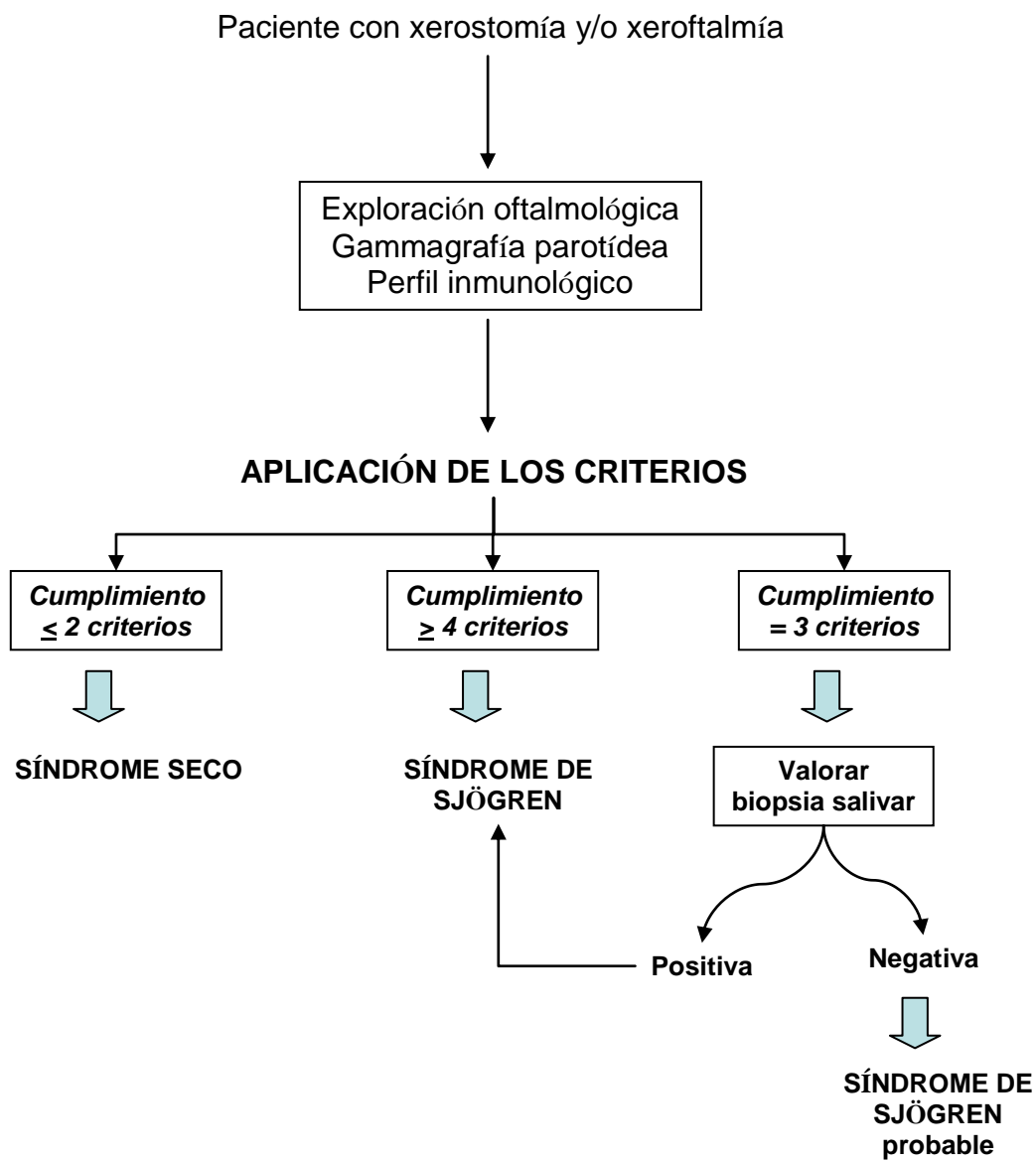
- HIPOACUSIA. Hasta hoy, cinco trabajos han analizado la existencia de hipoacusia neurosensorial en pacientes con SS. De los 154 pacientes estudiados en total, se detectó hipoacusia en 34 (22%), aunque los porcentajes oscilan de forma importante entre el 5% y el 46%. Respecto a los parámetros inmunológicos, un estudio observó una mayor presencia de anticuerpos antifosfolípidicos, aunque dicha asociación no ha sido corroborada por trabajos más recientes. La hipoacusia que se puede observar en los pacientes con SS primario puede ser neurosensorial, aunque también puede ser de transmisión o una combinación de ambas, y algún estudio demuestra que la pérdida auditiva predominaría en frecuencias altas.
- LARINGITIS. A nivel laríngeo, el SS puede progresar hacia la laringitis crónica en la cual la mucosa laríngeo está persistentemente seca y consecuentemente lleva a la atrofia. La sequedad de la mucosa puede provocar la aparición de mucosidad sobre las cuerdas vocales. Tanto la sequedad laríngeo como la mucosidad pueden dificultar la correcta ondulación de la mucosa durante la fonación provocando la aparición de una disfonía en una quinta parte de los pacientes con SS.

BIBLIOGRAFÍA

1. Theander E, Manthorpe R, Jacobsson LT. Mortality and causes of death in primary Sjögren's syndrome: a prospective cohort study. *Arthritis Rheum.* 2004 Apr;50(4):1262-9.
2. Ioannidis JP, Vassiliou VA, Moutsopoulos HM. Long-term risk of mortality and lymphoproliferative disease and predictive classification of primary Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum.* 2002 Mar;46(3):741-7.
3. Brito-Zerón P, Ramos-Casals M, Bove A, Sentis J, Font J. Predicting adverse outcomes in primary Sjögren's syndrome: identification of prognostic factors. *Rheumatology (Oxford).* 2007 Aug;46(8):1359-62.
4. Ramos-Casals M, Solans R, Rosas J, Camps MT, Gil A, Del Pino-Montes J, Calvo-Alen J, Jiménez-Alonso J, Micó ML, Beltrán J, Belenguier R, Pallarés L; GEMESS Study Group. Primary Sjögren syndrome in Spain: clinical and immunologic expression in 1010 patients. *Medicine (Baltimore).* 2008 Jul;87(4):210-9.
5. Haugen AJ, Peen E, Hultén B, Johannessen AC, Brun JG, Halse AK, Haga HJ. Estimation of the prevalence of primary Sjögren's syndrome in two age-different community-based populations using two sets of classification criteria: the Hordaland Health Study. *Scand J Rheumatol.* 2008 Jan-Feb;37(1):30-4.
6. Bowman SJ, Ibrahim GH, Holmes G, Hamburger J, Ainsworth JR. Estimating the prevalence among Caucasian women of primary Sjögren's syndrome in two general practices in Birmingham, UK. *Scand J Rheumatol.* 2004;33(1):39-43.
7. Pillemer SR, Matteson EL, Jacobsson LT, et al. Incidence of physician-diagnosed primary Sjögren syndrome in Residents of Olmsted County, Minnesota. *Mayo Clin Proc* 2001; 76: 593-599.
8. Helmick CG, Felson, DT, Lawrence RC, Gabriel S, Hirsch, R, Kwoh CK, Liang, MH, Kremers HM, Mayes MD, Merkel PA, Pillemer SR, Reveille JD, Stone JH; National Arthritis Data Workgroup. Estimates of the prevalence of arthritis and other rheumatic conditions in the United States. Part I. *Arthritis Rheum.* 2008 Jan;58(1):15-25.
9. Vitali C, Bombardieri S, Jonsson R, Moutsopoulos HM, Alexander EL, Carsons SE, et al. Classification criteria for Sjögren's syndrome: a revised version of the European criteria proposed by the American-European Consensus Group. *Ann Rheum Dis* 2002 ;61:554-8.
10. Schall GL, Anderson LG, Wolf RO, Herdt JR, Tarpley TM Jr, Cummings NA, Zeiger LS, Talal N. Xerostomia in Sjögren's syndrome. Evaluation by sequential salivary scintigraphy. *JAMA.* 1971 Jun 28;216(13):2109-16.
11. Salaffi F, Carotti M, Iagnocco A, Luccioli F, Ramonda R, Sabatini E, De Nicola M, Maggi M, Priori R, Valesini G, Gerli R, Punzi L, Giuseppetti GM, Salvolini U, Grassi W. Ultrasonography of salivary glands in primary Sjögren's syndrome: a comparison with contrast sialography and scintigraphy. *Rheumatology (Oxford).* 2008 Aug;47(8):1244-9.
12. Wernicke D, Hess H, Gromnica-Ihle E, Krause A, Schmidt WA. Ultrasonography of salivary glands -- a highly specific imaging procedure for diagnosis of Sjögren's syndrome. *J Rheumatol.* 2008 Feb;35(2):285-93.
13. Caporali R, Bonacci E, Epis O, Bobbio-Pallavicini F, Morbini P, Montecucco C. Safety and usefulness of minor salivary gland biopsy: retrospective analysis of 502 procedures performed at a single center. *Arthritis Rheum.* 2008 May 15;59(5):714-20.
14. Stewart CM, Bhattacharyya I, Berg K, Cohen DM, Orlando C, Drew P, Islam NM, Ojha J, Reeves W. Labial salivary gland biopsies in Sjögren's syndrome: still the gold standard? *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2008 Sep;106(3):392-402.
15. Teppo H, Revonta M. A follow-up study of minimally invasive lip biopsy in the diagnosis of Sjögren's syndrome. *Clin Rheumatol.* 2007 Jul;26(7):1099-103.
16. d'Elia HF, Rehnberg E, Kvist G, Ericsson A, Konttinen Y, Mannerkorpi K. Fatigue and blood pressure in primary Sjögren's syndrome. *Scand J Rheumatol.* 2008 Jul-Aug;37(4):284-92.
17. Mandl T, Granberg V, Apelqvist J, Wollmer P, Manthorpe R, Jacobsson LT. Autonomic nervous symptoms in primary Sjögren's syndrome. *Rheumatology (Oxford).* 2008 Jun;47(6):914-9.
18. Cai FZ, Lester S, Lu T, Keen H, Boundy K, Proudman SM, Tonkin A, Rischmueller M. Mild autonomic dysfunction in primary Sjögren's syndrome: a controlled study. *Arthritis Res Ther.* 2008;10(2):R31.
19. Vassiliou VA, Moyssakis I, Boki KA, Moutsopoulos HM. Is the heart affected in primary Sjögren's syndrome? An echocardiographic study. *Clin Exp Rheumatol.* 2008 Jan-Feb;26(1):109-12.
20. Harboe E, Tjensvoll AB, Maroni S, Gøransson LG, Greve OJ, Kristiansen Beyer M, Herigstad A, Kvaløy JT, Omdal R. Neuropsychiatric syndromes in patients with Systemic Lupus Erythematosus and primary Sjögren's Syndrome - A comparative population-based study. *Ann Rheum Dis.* 2008 Oct 17. [Epub ahead of print]
21. Gökçay F, Oder G, Celebisoy N, Gökçay A, Sirin H, Kabasakal Y. Headache in primary Sjögren's syndrome: a prevalence study. *Acta Neurol Scand.* 2008 Sep;118(3):189-92.
22. Salliot C, Gottenberg JE, Bengoufa D, Desmoulins F, Miceli-Richard C, Mariette X. Anticentromere antibodies identify patients with Sjögren's syndrome and autoimmune overlap syndrome. *J Rheumatol.* 2007 Nov;34(11):2253-8.
23. Ramos-Casals M, Anaya JM, García-Carrasco M, Rosas J, Bové A, Claver G, Diaz LA, Herrero C, Font J. Cutaneous vasculitis in primary Sjögren syndrome: classification and clinical significance of 52 patients. *Medicine (Baltimore).* 2004 Mar;83(2):96-106.
24. Terrier B, Lacroix C, Guillevin L, Hatron PY, Dhote R, Maillot F, Diot E, Sarrot-Reynaud F, Sordet C, Dubourg O, Meyer L, Mariette X, Gottenberg JE; Club Rhumatismes et Inflammation. Diagnostic and prognostic relevance of neuromuscular biopsy in primary Sjögren's syndrome-related neuropathy. *Arthritis Rheum.* 2007 Dec 15;57(8):1520-9.

25. Davidson BK, Kelly CA, Griffiths ID. Ten year follow up of pulmonary function in patients with primary Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis.* 2000 Sep;59(9):709-12.
26. Launay D, Hachulla E, Hatron PY, Jais X, Simonneau G, Humbert M. Pulmonary arterial hypertension: a rare complication of primary Sjögren syndrome: report of 9 new cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore).* 2007 Sep;86(5):299-315.
27. Villain E, Coatedoat-Chalumeau N, Marijon E, Boudjemline Y, Piette JC, Bonnet D. Presentation and prognosis of complete atrioventricular block in childhood, according to maternal antibody status. *J Am Coll Cardiol.* 2006 Oct 17;48(8):1682-7.
28. Lidén M, Kristjánsson G, Valtysdóttir S, Venge P, Hällgren R. Cow's milk protein sensitivity assessed by the mucosal patch technique is related to irritable bowel syndrome in patients with primary Sjögren's syndrome. *Clin Exp Allergy.* 2008 Jun;38(6):929-35.
29. Cai FZ, Lester S, Lu T, Keen H, Boundy K, Proudman SM, Tonkin A, Rischmueller M. Mild autonomic dysfunction in primary Sjögren's syndrome: a controlled study. *Arthritis Res Ther.* 2008;10(2):R31.
30. Ramos-Casals M, Sánchez-Tapias JM, Parés A, Forns X, Brito-Zerón P, Nardi N, Vazquez P, Vélez D, Arias I, Bové A, Plaza J, Rodés J, Font J. Characterization and differentiation of autoimmune versus viral liver involvement in patients with Sjögren's syndrome. *J Rheumatol.* 2006 Aug;33(8):1593-9.
31. Masaki Y, Dong L, Kurose N, Kitagawa K, Morikawa Y, Yamamoto M, Takahashi H, Shinomura Y, Imai K, Saeki T, Azumi A, Nakada S, Sugiyama E, Matsui S, Origuchi T, Nishiyama S, Nishimori I, Nojima T, Yamada K, Kawano M, Zen Y, Kaneko M, Miyazaki K, Tsubota K, Eguchi K, Tomoda K, Sawaki T, Kawanami T, Tanaka M, Fukushima T, Sugai S, Umehara H. Proposal for a new clinical entity, IgG4-positive multi-organ lymphoproliferative syndrome: Analysis of 64 cases of IgG4-related disorders. *Ann Rheum Dis.* 2008 Aug 13. [Epub ahead of print]
32. Hening WA, Caivano CK. Restless legs syndrome: a common disorder in patients with rheumatologic conditions. *Semin Arthritis Rheum.* 2008 Aug;38(1):55-62.
33. Coates T, Slavotinek JP, Rischmueller M, Schultz D, Anderson C, Dellamella M, Sage MR, Gordon TP. Cerebral white matter lesions in primary Sjögren's syndrome: a controlled study. *J Rheumatol.* 1999 Jun;26(6):1301-5.
34. Lindvall B, Bengtsson A, Ernerudh J, Eriksson P. Subclinical myositis is common in primary Sjögren's syndrome and is not related to muscle pain. *J Rheumatol.* 2002 Apr;29(4):717-25.

Algoritmo 1. Algoritmo diagnóstico del SS



Algoritmo 2. Diagnóstico del paciente con SSp y perfil hepático alterado

