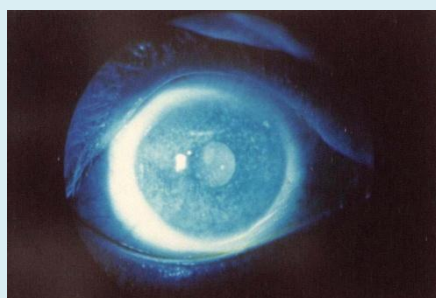


GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA

SOCIEDAD ESPAÑOLA DE MEDICINA INTERNA

SÍNDROME DE SJÖGREN



Guía de Tratamiento 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 de Tratamiento 2009

Arnau Casanovas y Joaquim Oristrell (Afección glandular)

Manuel Ramos-Casals (Afección extraglandular)

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

METODOLOGÍA

TRATAMIENTO DE LAS MANIFESTACIONES DE SEQUEDAD: TRATAMIENTO ESPECÍFICO

- 1. Tratamiento de la xeroftalmia**
 - 1.1. Medidas generales**
 - 1.2. Colirios y geles humectantes**
 - 1.3. Colirios con efecto antiinflamatorio o inmunomodulador**
 - 1.4. Otros tratamientos**
- 2. Tratamiento de la xerostomía**
 - 2.1. Medidas generales**
 - 2.2. Substitutos de la saliva**
 - 2.3. Estimuladores de la secreción de saliva**
- 3. Tratamiento de la xerodermia**
 - 3.1. Medidas generales**
 - 3.2. Tratamiento tópico**
 - 3.3. Tratamiento sistémico**
- 4. Tratamiento de la sequedad nasal**
 - 4.1. Medidas generales**
 - 4.2. Tratamiento tópico**
 - 4.3. Tratamiento sistémico**
- 5. Tratamiento de la sequedad vaginal**

TRATAMIENTO DE LAS MANIFESTACIONES DE SEQUEDAD: TRATAMIENTO SISTÉMICO

- 1. Fármacos secretagogos**
 - 1.1. Diquafosol**
 - 1.2. Bromhexina**
 - 1.3. N-acetilcisteína**
- 2. Fármacos parasimpaticomiméticos**
 - 2.1. Clorhidrato de pilocarpina**
 - 2.2. Clorhidrato de cevimelina**
- 3. Fármacos inmunomoduladores**
 - 3.1. Hidroxicloroquina**
 - 3.2. Talidomida**
- 4. Fármacos inmunodepresores**
- 5. Terapias biológicas**
 - 5.1. Interferon alfa**
 - 5.2. Anti-TNF**
 - 5.3. Rituximab**

TRATAMIENTO DE LAS MANIFESTACIONES EXTRAGLANDULARES: OPCIONES TERAPÉUTICAS

- 1. Corticoides**
- 2. Hidroxicloroquina**
- 3. Inmunodepresores**
- 4. Terapias biológicas**
 - 4.1. Anti-TNF**
 - 4.2. Rituximab**

TRATAMIENTO DE LAS MANIFESTACIONES EXTRAGLANDULARES: OPCIONES TERAPÉUTICAS SEGÚN ÓRGANO AFECTO

- 1. Afectación articular**
 - 1a. Artralgias**
 - 1b. Artritis**
- 2. Afectación pulmonar**
 - 2.1. Enfermedad pulmonar crónica**

- 2.2. Neumopatía intersticial**
 - 2.3. Alveolitis**
- 3. Afectación cutánea**
 - 3.1. Vasculitis cutánea**
 - 3.2. Lesiones policíclicas Ro+**
- 4. Fenómeno de Raynaud**
 - 4.1. Medidas generales**
 - 4.2. Tratamiento farmacológico**
 - 4.3. Casos graves**
- 5. Afectación renal**
 - 5a. Glomerulonefritis membrano-proliferativa**
 - 5b. Nefritis intersticial**
- 6. Afectación del sistema nervioso periférico**
 - 6a. Tratamiento inmunodepresor**
 - 6b. Casos graves**
 - 6c. Tratamiento sintomático**
- 7. Afectación del sistema nervioso central**
 - 7.1. Afección difusa**
 - 7.2. Mielitis**
 - 7.3. Afección meníngea**
 - 7.4. Pares craneales**
- 8. Vasculitis sistémica grave**
- 9. Afectación tiroidea**
 - 9a. Hipotiroidismo**
 - 9b. Hipertiroidismo**
- 10. Otras manifestaciones**

METODOLOGÍA

a) Revisión sistemática de la literatura

- Afección glandular (Pubmed 1986-2008): referencias bibliográficas detalladas en el Anexo 1
- Afección extraglandular (Pubmed 1986-2008): referencias bibliográficas detalladas en el Anexo 2

b) Clasificación de la evidencia científica

Sistema de clasificación adaptado de Guyatt et al (American College of Chest Physicians Task Force, Chest 2006; 129:174-81).

Nivel de evidencia científico	Calidad de la evidencia	Tipo de estudios que avalan la evidencia	Otras características
A	Alta	ECR	Sin limitaciones metodológicas
B	Moderada	ECR	Limitaciones significativas - resultados inconsistentes - debilidades metodológicas - indirecto o impreciso
C	Baja	Estudios no controlados (prospectivos, caso-control, descriptivos)	
D	Muy baja	Descripción de casos Opinión consensuada de grupos de expertos	

Grado de recomendación	Utilización	Beneficio	Riesgos
1	Recomendada	Demostrado por diferencias significativas en ECR	-
2	Recomendación posible	Respuesta beneficiosa en más del 50% de pacientes incluidos en los estudios	-
3	Recomendación excepcional	Respuesta beneficiosa en el 25-50% de pacientes incluidos en los estudios	Exceso de efectos adversos (> a un tercio de los casos)
4	No recomendada	Sin diferencias significativas en los ECR Respuesta < 25% de pacientes	Efectos adversos graves

ECR: estudios controlados randomizados.

TRATAMIENTO DE LAS MANIFESTACIONES DE SEQUEDAD

Tratamiento específico

1. TRATAMIENTO DE LA XEROFTALMIA

1.1. Medidas generales

- Evitar el hábito tabáquico y el consumo de alcohol. En estudios epidemiológicos también se ha constatado una asociación entre consumo de café y xeroftalmia (60).
- Evitar en lo posible el uso de fármacos con efecto anticolinérgico (antihistamínicos, antidepressivos tricíclicos) o diuréticos.
- Conseguir un descanso ocular nocturno suficiente, durmiendo las horas necesarias.
- Humidificar el ambiente de casa.
- Moderar el uso del aire acondicionado.
- Utilizar gafas oscuras (de protección solar), con protectores laterales. Evitar las lentes de contacto.
- La lectura prolongada o el uso de ordenadores puede asociarse también a menor parpadeo con agravamiento de los síntomas de sequedad ocular

1.2. Colirios y geles humectantes

Tratamiento de 1ª línea de uso obligado en todo paciente con SSp. Se recomienda la utilización de lágrimas artificiales durante el día (en cantidad variable según las molestias oculares) y pomadas oculares (al acostarse y al levantarse).

a) Características de los distintos preparados oftálmicos

Los principales tipos de preparados oftálmicos disponibles para uso diurno se resumen en la **Tabla 1**.

Tabla 1. Utilidad clínica de los diferentes preparados oftálmicos de uso diurno

Preparados oftálmicos:	Eficacia clínica	Grado Evidencia	Citas
Carboximetilcelulosa (carmelosa, CMC)	Mejora síntomas subjetivos de xeroftalmia Mejora tinción corneal con fluoresceína Superior a HPMC. No efectos secundarios Requiere instilaciones muy frecuentes Efecto más duradero en preparados al 1%	2A	4, 9, 38
Hidroxipropilmetilcelulosa (hipromelosa, HPMC)	Probable menor eficacia que CMC Requiere instilaciones muy frecuentes Efecto más duradero a mayor concentración	2C	38, 91
Carbómeros (polímeros ác. poliacrílico)	Mejoría síntomas subjetivos xeroftalmia Mejoría Rosa Bengala, Schirmer y TBUT Menor frecuencia de instilaciones que CMC Probable mayor eficacia que CMC Efectos tóxicos in vitro en células corneales	2A	17, 98, 112
Eledoisina	Químicamente similar al neuropéptido P Aumenta la secreción lagrimal Efectividad demostrada en series cortas Hiperemia conjuntival	3C	36
Alcohol polivinílico (APV)	Mejoran tinción corneal con fluoresceína Los productos con APV asocian altas concentraciones de fosfatos	3C	
Povidona	Escasa información clínica Apta uso concomitante con lentes contacto	3D	6, 37
Ácido hialurónico	Mejoría síntomas subjetivos xeroftalmia Mejoría queratoconjuntivitis	3D	3, 15

Las principales características de los preparados oftálmicos disponibles para uso diurno se resumen en la **Tabla 2**.

Tabla 2. Principales colirios y geles humectantes disponibles en España para el tratamiento de la xeroftalmía

Preparados oftálmicos:	Nombre comercial	Conservantes	Presentación
Uso diurno			
Carboximetilcelulosa (carmelosa, CMC)	Cellufresh 0,5%	No	Colirio unidosis
	Viscofresh 0,5%	No	Colirio unidosis
Hidroxipropilmetilcelulosa (hipromelosa)	Acuolens (1,5mg)	No	Colirio unidosis
	Colircusí humectante (3mg)	Benzalconio	Colirio
	Dacrolux (3mg)	Benzalconio	Colirio
	Tears humectante (3mg)	Benzalconio	Colirio
Carbómeros (polímeros ác. poliacrílico)	Artific (3,2mg)	Cetrimida	Colirio
	Siccafluid (0,25%)	Benzalconio, otros	Gel oftálmico
	Lipolac (0,2%)	Cetrimida, triglicéridos	Gel oftálmico
Eledoisina	Viscotears (0,2%)	No	Gel oftálmico
	Eloisin	No	Colirio
Alcohol polivinílico	Liquifilm	No	Colirio
	Liquifresh	Benzalconio	Colirio unidosis
Povidona	Oculotect	No	Colirio, colirio unidosis
Ácido hialurónico	Vislube monodosis	No	Colirio unidosis
Uso nocturno			
Carboximetilcelulosa (carmelosa, CMC)	Celluvisc 1%	No	Colirio unidosis
	Viscofresh 1%	No	Colirio unidosis
Carbómeros (polímeros ác. poliacrílico)	Lacryvisc (0,3%)	Benzalconio	Pomada
Geles de parafina	Lacrilube (vaselina)		Pomada
	Lubrifiilm (vaselina, lanolina, parafina)	Clorbutanol	Pomada

b) Intolerancia y efectos adversos

La persistencia de la irritación ocular a pesar del tratamiento substitutivo adecuado o la agravación de la sintomatología puede deberse a un fenómeno de hipersensibilidad a alguno de los componentes de las lágrimas, especialmente en:

- Los colirios que contienen cloruro de benzalconio como conservante, dado que se ha asociado a toxicidad sobre el epitelio corneal (**Tabla 3**), especialmente si el paciente debe usar lentes de contacto blandas.
- Algunos de los preparados con alcohol polivinílico (**Tabla 2**) con elevado contenido en fosfatos (>25 mmol/l) (6), dado el riesgo de formar depósitos insolubles de fosfato cálcico que pueden dañar la córnea.

Para evitar la adición de conservantes, numerosos colirios han desarrollado recientemente presentaciones unidosis (aprox. 0,4 ml por dosis). La principal desventaja de estas presentaciones suele ser su coste más elevado.

Tabla 3. Colirios con cloruro de benzalconio

Colircusí humectante
Dacrolux
Tears humectante
Hypo tears
Liquifresh
Lacryvisc
Siccafluid

c) Uso de lentes de contacto

Se aconseja evitar las lentes de contacto blandas, que absorben lágrima para mantener su integridad y consistencia.

En caso necesario se pueden utilizar lentes de contacto rígidas, si bien algunos autores también las desaconsejan.

Si el paciente utiliza lentes de contacto y tiene sequedad ocular leve se tratará con cualquier colirio sin conservantes. En casos moderados/graves está contraindicado el uso de lentes de contacto.

1.3. Colirios con efecto antiinflamatorio o inmunomodulador

Tratamiento de 2ª línea en el paciente con SSp con afección grave ocular y/o no respuesta al tratamiento humectante.

Su indicación y seguimiento debe realizarla un oftalmólogo experto en el tratamiento del SS.

Los principales colirios se resumen en la **Tabla 4**.

Tabla 4. Principales colirios antiinflamatorios e inmunosupresores para el tratamiento de la xeroftalmia en el síndrome de Sjögren

Preparados oftálmicos:	Eficacia clínica	Grado Evidencia	Citas
Antiinflamatorios tópicos (voltaren 0,1%)	Útiles de forma puntual. Riesgo de inducir queratopatía	3D	2
Corticoides tópicos (colircusí dexametasona)	Útiles de forma puntual. Riesgo de aumento de la presión intraocular y catarata. No mejoran resultados t.Schirmer Considerar nuevos esteroides (Loteprednol)	3D	2, 54, 73
<i>Ciclosporina A tópica (Restasis®) (No aprobada en Europa)</i>	Mejoría subjetiva de la xeroftalmia Mejoría tinción R.Bengala Reduce uso de colirios emolientes Mejores resultados en combinación con la oclusión lagrimal	1A	48,80,83,100

El preparado con mayor futuro es la ciclosporina A tópica (no indicación aprobada en Europa, régimen de uso compasivo) (**Tabla 4**) (83).

El perfil de seguridad fue bueno, habiéndose descrito como efectos secundarios la sensación de quemazón ocular transitoria, enrojecimiento ocular, dolor, sensación de cuerpo extraño, picor o visión borrosa (100). No utilizar si infecciones oculares.

1.4. Otros tratamientos

Como tratamiento de 3ª línea (falta de respuesta a tratamientos anteriores) puede plantearse:

a) oclusión de los conductos lacrimales: se han descrito diversos procedimientos de oclusión lagrimal:

i. La técnica más utilizada es la oclusión del punto lagrimal en los párpados inferiores mediante tapones de silicona. Complicaciones: epífora, la ruptura del anillo del conducto lagrimal, la abrasión corneal y conjuntival, y la canaliculitis supurada. La extrusión de los tapones de silicona sucede en cerca del 50% de los pacientes en tres meses.

ii. Tapones de colágeno de origen bovino (58, 63) a nivel del punto lagrimal o a nivel intracanalicular (10). La oclusión intracanalicular genera menos disconfort que el tapón de silicona y no presenta el problema de su extrusión fuera del conducto lagrimal. Su principal desventaja es la imposibilidad de confirmar visualmente su correcta localización, así como la posibilidad de infección (10).

iii. Oclusión mediante láser de argon a menudo se acompaña de recanalización del conducto lacrimal unos meses más tarde (5).

b) utilización de suero autólogo: siempre aplicar bajo la supervisión de oftalmólogos expertos.

2. TRATAMIENTO DE LA XEROSTOMÍA

2.1. Medidas generales

En el tratamiento de la xerostomía, hay diversas medidas no farmacológicas y de carácter general que se deben considerar:

- Mantener una adecuada hidratación, evitando las bebidas azucaradas que pueden provocar empeoramiento de la caries dental.
- Evitar (o reducir) el uso de fármacos con acción xerogénica (111) (**Tabla 5**).
- Evitar todo tipo de irritantes: café, alcohol y tabaco, ambientes cerrados , aire acondicionado (90).
- Humidificar el ambiente en domicilio o lugar de trabajo.
- Estimular la secreción salival de forma mecánica masticando chicles o caramelos sin azúcar, chupar semillas/ huesos de frutas.

Tabla 5. Fármacos asociados a xerostomía

-Agentes que actúan sobre el Sistema Nervioso Central:

Fármacos con acción anticolinérgica:

Antidepresivos tricíclicos

Fenotiacinas

Antihistamínicos

Anticolinérgicos

Mórficos: morfina, fentanilo, tramadol

-Agentes que actúan a nivel cardiovascular:

Alfa2 agonistas, disopiramida, mexiletina, sotalol, flecainida.

-Diuréticos

-Miscelánea

albendazol, mesalamina, didanosina, foscarnet, ganciclovir, griseofulvina, isotretionina

2.2. Sustitutos de la saliva

- Hay diferentes tipos de sustitutos de saliva que se han empleado en el tratamiento de la xerostomía: geles, aceites ó sprays que imitan la lubricación y las propiedades reológicas de la saliva.
- Las formulaciones de saliva artificial son a base de carboximetilcelulosa ó mucina. Con resultados muy dispares, dependiendo de la aceptación de los pacientes y también del grado de viscosidad del producto (116). Se tienen

que aplicar en numerosas ocasiones y no tiene las mismas propiedades protectoras de la saliva natural.

- La maltosa en comprimidos se ha descrito que puede aumentar el flujo salival con mejora de los síntomas orales (y también oculares) con mínimos efectos secundarios (30).

- En nuestro país, aparte de los preparados por fórmula magistral, se dispone de dos productos: Bucalsone (spray con Xilitiol) y Bucohidrat (spray con hipromelosa).

2.3. Estimuladores de la secreción de saliva

a) Anetholetrithione **Nivel de Recomendación 4C**

Actúa aumentando el número de receptores muscarínicos en las células efectoras o sensibilizándolas a los efectos de agentes colinérgicos.

Los estudios efectuados a enfermos con síndrome de Sjögren no objetivan ningún aumento significativo en el flujo salival (81, 88), presentándose con cierta frecuencia efectos adversos a nivel gastrointestinal (diarrea, flatulencia) (88), por lo que no se recomienda su uso de dicho fármaco en el síndrome de Sjögren.

b) Bromhexina **Nivel de Recomendación 3B**

Se ha estudiado bromhexina para el tratamiento de la xerostomía en un ensayo retrospectivo no controlado (46) y en dos ensayos clínicos aleatorizados, doble ciego, con un número muy reducido de pacientes (34). Se observaron mejorías en la sensación subjetiva de xerostomía con dosis altas del fármaco (34). No existe suficiente evidencia para indicar el tratamiento con bromhexina en pacientes con SS.

c) Fármacos parasimpaticomiméticos

Se evalúan en apartado siguiente

3. TRATAMIENTO DE LA XERODERMIA

3.1. Medidas generales

- El uso de agua como hidratante de forma local se debe evitar por su rápida evaporación y por tanto aumentará la sequedad.
- Los cosméticos pueden aplicarse, pero al menos 5 o 10 minutos después del producto hidratante.
- Evitar el jabón tradicional porque el detergente arrastra y disuelve la grasa protectora superficial o manto lipídico.

- Evitar el uso de jabones y cremas con perfumes que contengan alcohol por aumentar la sequedad cutánea.
- La exposición solar prolongada no es conveniente por incrementar la evaporación en la piel. Se aconseja usar protectores solares con factor de protección no menor de factor 15.
- No se aconsejan los derivados de vitamina A, como el ácido retinóico, por su poder irritante.

3.2. Tratamiento tópico

Preferibles los ungüentos a las pomadas y las cremas (más grasas) a las lociones (más líquidas). A mayor proporción de líquido, más rapidez de evaporación y mayor sequedad. Se aconseja utilizarlas después del baño o la ducha, con la piel seca sin frotar.

Además del vehículo, cuanto más graso mejor, pueden ser de utilidad especial algunos compuestos:

- Avena: posee efecto emoliente y es poco alergénica o irritante, por tanto tiene interés en la piel seca, más sensible, pero se debe recordar que como polvo que es tiene un primer efecto calmante y posteriormente puede aumentar la sequedad, por lo que se debe incluir en excipientes grasos
- Lactato: actúa reponiendo el manto ácido de la piel
- Urea: efecto descamativo en la piel (pilling). Favorece la eliminación de las capas superficiales de la piel y restablece el manto lipídico. Por tanto tiene mayor interés su uso en zonas localizadas de piel muy seca o hiperqueratósica, asociado a un vehículo graso para su administración

3.3. Tratamiento sistémico

La pilocarpina oral a dosis máximas (5m/6h) se asoció a mejoría en los síntomas de xerodermia en algún estudio (110), pero no en otros (68).

4. TRATAMIENTO DE LA SEQUEDAD NASAL

4.1. Medidas generales

- La presencia de sequedad y/o obstrucción nasal puede provocar dormir con la boca abierta e incrementar los síntomas de boca seca.
- Debido a la disminución del efecto limpieza de las secreciones nasales puede aumentar la frecuencia de infecciones locales e incluso prolongarlas.
- Si hay sospecha de infección nasal o sinusal, por cambios de color en la secreción nasal, se debe utilizar antibióticos.

- En pacientes con síntomas nasales constantes debe descartarse un proceso alérgico que provoque rinitis.

4.2. Tratamiento tópico

- El tratamiento de la sequedad nasal se basa en el uso frecuente de hidratantes y lubricantes nasales en forma de aerosol, incluso antes de permanecer en lugares conocidos con ambiente seco y retirar las secreciones secas para mantener libre la cavidad nasal. Los más utilizados son en forma de lavados con suero fisiológico o con agua de mar esterilizada.
- Puede ser de utilidad el uso de humidificadores en el trabajo y en el domicilio, por el uso de aire acondicionado.

4.3. Tratamiento sistémico

La pilocarpina oral a dosis máximas (5m/6h) puede asimismo mejorar los síntomas de sequedad nasal (68, 110).

5. TRATAMIENTO DE LA SEQUEDAD VAGINAL

Los lubricantes vaginales y vulvares son útiles. Sin embargo, en la vagina deben usarse exclusivamente lubricantes solubles en agua puesto que los lubricantes a base de aceites o grasas (por ejemplo, vaselina) alteran el mecanismo fisiológico de limpieza vaginal, pueden provocar maceración de la mucosa y afectar la movilidad del espermatozoide.

Para evitar la dispareunia se puede utilizar lubricantes tipo mucus, aplicándolo también a la pareja.

La pilocarpina oral a dosis máximas (5m/6h) se acompañó de una mejoría en los síntomas de sequedad vaginal en el estudio de Vivino et al (110), pero ello no pudo confirmarse en un amplio ensayo clínico multicéntrico aleatorizado (68).

TRATAMIENTO DE LAS MANIFESTACIONES DE SEQUEDAD

Tratamiento sistémico

El uso de fármacos administrados por vía sistémica para el tratamiento exclusivo de los síntomas de sequedad debe reservarse para aquellos casos graves o refractarios a los tratamientos locales.

1. FÁRMACOS SECRETAGOGOS

1.1. *Diquafosol* **No Comercializado**

Se trata de un fármaco que estimula la secreción no glandular de líquido a través de la conjuntiva mediante un mecanismo agonista de los receptores P2Y2. En 2004 se publicó un estudio con 527 pacientes tratados con diquafosol al 1%, al 2% o placebo. El tratamiento con el fármaco al 2% obtuvo mejorías en los grados de tinción corneal y conjuntival, así como en el test de Schirmer (101).

1.2. *Bromhexina* **Nivel de Recomendación 3B**

Respecto a la xeroftalmia, tan solo se dispone de un ensayo doble ciego con este fármaco, con un reducido número de pacientes (n=29) y utilizando como único criterio de inclusión la presencia de un test de Schirmer patológico. El estudio requería dosis muy elevadas del fármaco (16mg/8h) para observar mejoría en el test de Schirmer o el TBUT. No se objetivaron mejorías en la tinción de Rosa de Bengala (34).

Para el tratamiento de la xerostomía se han publicado un ensayo retrospectivo no controlado (46) y en dos ensayos clínicos aleatorizados, doble ciego, con un número muy reducido de pacientes (34). Se observaron mejorías en la sensación subjetiva de xerostomía con dosis altas del fármaco (34).

En el momento actual no existe suficiente evidencia para indicar el tratamiento con bromhexina en pacientes con SS.

1.3. *N-acetilcisteína* **Nivel de Recomendación 2B**

En 1986 (118) se publicó un estudio controlado cruzado en 26 pacientes con SS que demostró mejoría de los síntomas de sequedad. Aunque no se han realizado estudios posteriores, la escasa proporción de efectos adversos de la sustancia la convierte en una buena alternativa farmacológica para pacientes en los que no se puedan administrar otros fármacos secretagogos.

2. FÁRMACOS PARASIMPATICOMIMÉTICOS

Las glándulas salivares tienen receptores colinérgicos de tipo muscarínico M1 y M3, mientras que las glándulas lagrimales tienen receptores muscarínicos de tipo predominantemente M3.

Existen dos fármacos (pilocarpina y cevimelina) con indicación específica aprobada para el tratamiento de la sequedad en pacientes con síndrome de Sjögren (**Tabla 6**). El clorhidrato de pilocarpina es un fármaco simpaticomimético que estimula los receptores M2 y M3 de las glándulas de secreción exocrina. En la actualidad continúa siendo el único fármaco comercializado en Europa. La cevimelina es otro agonista muscarínico M3, no comercializado en Europa, que en trabajos experimentales ha mostrado una menor afinidad por el receptor muscarínico M2, presente en corazón y pulmón.

2.1. Clorhidrato de pilocarpina **Nivel de Recomendación 1A**

- Pauta terapéutica: La mayoría de estudios han utilizado dosis de 15-30mg/d, pero se han descrito efectos beneficiosos a partir de dosis de 5mg/12h (104). Algún estudio recomienda iniciar el tratamiento con 2.5 mg (½ comprimido) cada 8 horas las dos primeras semanas y aumento progresivo de ½ comprimido cada 2 semanas en función de la tolerancia, hasta alcanzar una dosis de 15 mg/día. El efecto suele aparecer durante la primera hora y se mantiene alrededor de 3 horas.
- Eficacia: En general, su efectividad sobre la xeroftalmia es menor que sobre la xerostomía, con tasas de respuestas del orden del 30-62%, con mejorías tanto en los síntomas subjetivos de xeroftalmia, como en tests objetivos como la tinción corneal con Rosa de Bengala (8,68,93,104,110). Debe existir una cierta capacidad excretora residual de las glándulas salivares para resultar efectiva.
- Efectos secundarios: aparecen en el 30% de los casos. Los más frecuentes son: sudoración, náuseas, molestias gastrointestinales y cefalea. Ante complicación o efecto secundario grave, se debe utilizar atropina subcutánea o intravenosa.
- Contraindicaciones: debe evitarse en pacientes con enfermedades cardíacas, pulmonares y hepáticas no controladas o activas, y en pacientes con iritis aguda o glaucoma de ángulo estrecho.

2.2. Clorhidrato de cevimelina **No comercializado**

Se han publicado tan sólo dos estudios (18,19) con el mismo diseño (randomizados, a 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 provocó 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, y para el tratamiento de las complicaciones graves, se debe usar también atropina.

Los efectos secundarios de cevimelina incluyen la sudoración (18%), náuseas (hasta un 21%), rinitis, diarrea (16%) y trastornos visuales. Está contraindicada en el asma, el glaucoma de ángulo cerrado o la iritis (70).

Tabla 6. Parasimpaticomiméticos orales

Fármaco:	Preparado y dosis	Eficacia clínica	Grado Evidencia	Citas
Pilocarpina	Salagen (2,5-7,5mg cada 6-8h)	Aumento del flujo salival Mejoría subjetiva xerostomía	A1	31,32,43,50,68,93,110
Cevimelina	No disponible en España (30mg/8h)	Aumento del flujo salival Mejoría subjetiva xerostomía Reducción uso de salival artificial	A1	25,70

No existen estudios comparativos con pilocarpina, pero se conoce que cevimelina tiene una vida media plasmática superior y ello se ha asociado a efectos más prolongados sobre la salivación en estudios comparativos en animales de experimentación (55). Así mismo, cevimelina tiene un inicio más gradual de su acción lo cuál es favorable sobre su perfil de efectos secundarios. Finalmente, la estimulación de receptores M1 por cevimelina se ha descrito que prevendría los fenómenos de apoptosis a nivel del epitelio glandular (29).

2.3. Corticoides Nivel de Recomendación 4C

A pesar de que algunos estudios no controlados sugieren un posible efecto beneficioso glandular (aumento del flujo salival, mejoría infiltración linfocitaria), otros han mostrado que no son capaces de modificar el curso evolutivo de la enfermedad (**Tabla 7**). Teniendo en cuenta además los numerosos efectos adversos que presentan, los corticoides no están indicados para el tratamiento exclusivo de los síntomas de sequedad.

Tabla 7. Tratamiento con corticoides

Autor	Tratamiento	Efecto	Pacientes	Duración	Tipo de estudio
Izumi (119)	Irrigación intraparotídea	↑ flujo salival	24	3m	Experimental
Miyawaki (120)	Prednisolona 5-15 mg/vo	↑ flujo salival	6	24m	Longitudinal
Zandbelt (121)	Prednisona 60md/d	Revierte histopatología	1	1m	Caso aislado
Pijpe (122)	Corticoides	No impiden progresión enferm	16	>1y	Longitudinal

2.4. Fármacos inmunomoduladores

a) Hidroxicloroquina *Nivel de Recomendación 2B*

Cinco estudios han analizado los efectos de la hidroxicloroquina en el síndrome de Sjögren, de los que cuatro muestran resultados beneficiosos en los síntomas de sequedad (**Tabla 8**). El único que no mostró diferencias significativas es precisamente el único controlado, aunque tanto el diseño (cruzado) como el bajo número de pacientes no permite extraer conclusiones sólidas.

Tabla 8. Hidroxicloroquina

Autor	Año	Pacientes	Seguimiento	Tipo de estudio	Efecto terapéutico
Lakhanpal et al (123)	1985	3	30m	Casos	Mejoría sequedad, ↓ VSG y gammag, ↑ Hb
Kruise et al (47)	1993	19	12m	Cruzado	Sin cambios en síntomas ↓ IgM y IgG
Fox et al (28)	1996	50	24m	Longitudinal	Mejoría sequedad, flujo salival, artralgias y mialgias ↓ VSG y IgG
Tishler et al (124)	1999	14	12m	Longitudinal	Mejoría sequedad, parotidomegalia y artralgias ↓ VSG, PCR, IgG, IL-6
Dawson et al (125)	2005	9	-	Experimental	Mejoría flujo salival

En el momento actual no se dispone de evidencia suficiente para recomendar el empleo de antimaláricos para el tratamiento exclusivo de los síntomas de sequedad.

No obstante, los resultados de algunos de los estudios junto con el bajo perfil de efectos adversos hacen de la hidroxicloroquina un buen fármaco para su uso en pacientes con SSp y otros síntomas además de la sequedad.

b) Talidomida Nivel de Recomendación 4B

La talidomida se investigó en un ensayo piloto doble ciego que debió ser suspendido tras la inclusión de 7 pacientes (4 tratados con talidomida y 3 con placebo) por efectos adversos intolerables (sedación, hipotensión ortostática, rash, parestesias) (75).

No se recomienda por tanto el uso de este fármaco en los pacientes con síndrome de Sjögren.

2.5. Fármacos inmunodepresores Nivel de Recomendación 4B-C

Diversos estudios han evaluado la eficacia de los principales fármacos inmunodepresores que se administran por vía oral en el tratamiento de los síntomas de sequedad (Tabla 9).

Tabla 9. Uso de inmunodepresores para el tratamiento de la sequedad						
Autor	Fármaco	Tipo de estudio	n	Seguimiento	Eficacia sequedad	Efectos adversos
Drosos et al (19)	Ciclosporina A	ECR	10 CyA 10 Placebo	6 meses	NO	100%
Skopouli et al (92)	Metotrexato	Prospectivo	17 MTX	12 meses	Mejoría síntomas subjetivos	41%
Price et al (76)	Azatioprina	ECR	13 Aza 12 Placebo	6 meses	NO	50%
Willeke et al (115)	Micofenolato	Prospectivo	11 MMF	6 meses	Mejoría síntomas subjetivos	73%
Van Woerkom et al (126)	Leflunomida	Prospectivo	15 LFM	6 meses	NO	100%

Teniendo en cuenta el elevado % de pacientes que presentaron efectos adversos y los escasos datos que apuntan a su papel beneficioso, los inmunodepresores no están indicados para el tratamiento exclusivo de los síntomas de sequedad.

2.6. Terapias biológicas

a) Interferon alfa No comercializado

Tan solo se dispone de un estudio comparativo de interferon alfa subcutáneo (3MU, 3 veces por semana junto con prednisona 50mg/m2 cada 2 semanas, versus

hidroxicloroquina 6mg/Kg/d con prednisona 50mg/m² cada 2 semanas o hidroxicloroquina con prednisona 5mg/día oral. El número total de pacientes incluidos fue escaso (10 en la rama de interferon y 10 en la rama de hidroxicloroquina) con un seguimiento total de 11 meses. El grupo tratado con interferon experimentó mejorías significativas en el test de Schirmer, disminución en el score de Chisholm-Mason en la rebiopsia labial y aumento del flujo salival (24)

Recientemente se ha ensayado el uso de interferon alfa por vía oral para el tratamiento de la xerostomía del síndrome de Sjögren. Los resultados fueron escasos por lo que se refiere al control de los síntomas orales. Tampoco se objetivaron efectos positivos sobre la xeroftalmia (14).

Al ser un fármaco no comercializado, se requieren más estudios para recomendar su uso.

b) Anti-TNF Nivel de Recomendación 4A

A pesar de los resultados prometedores de un estudio piloto de 10 pacientes afectados de Sjögren primario tratados con infliximab en los que se observaron mejorías en los síntomas de xeroftalmia, test de Schirmer y flujo salival (95), tres estudios posteriores controlados (uno con infliximab y dos con etanercept) (117) (86) (53) no han mostrado diferencias significativas.

No está indicado el uso de anti-TNF en el tratamiento de los síntomas de sequedad del paciente con SSp.

c) Rituximab Nivel de Recomendación 3-4B

El rituximab se ha evaluado en series cortas de pacientes con síndrome de Sjögren (16, 89, 74, 127, 128).

La mayoría de estudios muestran mejoría en la evaluación subjetiva de los síntomas xeroftalmia y xerostomía, pero sin cambios significativos en las pruebas objetivas (**Tabla 10**).

A la espera de estudios controlados y dada la falta de indicación aprobada, no se recomienda el uso de rituximab como tratamiento exclusivo de los síntomas de sequedad.

Tabla 10. Resultados del uso de rituximab en el tratamiento de la sequedad

Autor	Tipo estudio	N	Seguimiento	Evaluación síntomas subjetivos sequedad	Evaluación pruebas objetivas sequedad	Efectos adversos
Gottenberg et al (128)	Descriptivo	6	8 m	Mejoría 3/6 (50%)	Estabilización 2/6 (33%)	17%
Pijpe et al (74)	Open-label	15	3 m	Mejoría sequedad oral	Sin cambios flujo salival Mejoría Benqala y BUT	33% (3 graves)
Seror et al (89)	Descriptivo	16	14 m	Mejoría 2/11 (22%)	Sin cambios en Schirmer ni flujo salival	18%
Devauchelle et al (16)	Descriptivo	16	9 m	Mejoría EVA	-	62%
Dass et al (127)	ECR	8 RTX 9 Placebo	6 m	Sin cambios	Sin cambios en Schirmer ni flujo salival	50% (1 grave)

TRATAMIENTO DE LAS MANIFESTACIONES EXTRAGLANDULARES

Opciones terapéuticas

1. Corticoides Nivel de Recomendación 2D

Constituyen la base del tratamiento de la mayoría de las manifestaciones extraglandulares, a pesar de la falta de estudios.

2. Hidroxicloroquina Nivel de Recomendación 2C

Los estudios muestran la eficacia de la hidroxicloroquina en el tratamiento de síntomas generales y artromialgias, junto con mejoría en diversos parámetros analíticos e inmunológicos (**Tabla 8**).

Debido al bajo perfil de efectos adversos, la HCQ puede considerarse un buen fármaco en pacientes con síntomas generales y articulares.

3. Inmunodepresores Nivel de Recomendación 2D

Ninguno de los estudios que han evaluado la eficacia de los principales fármacos inmunodepresores en el tratamiento de los síntomas de sequedad fue diseñado para evaluar el efecto de los inmunodepresores sobre las manifestaciones extraglandulares (la gran mayoría de pacientes presentaban sólo síntomas generales y de sequedad).

De forma aislada se reportó un efecto beneficioso en pacientes con vasculitis leucocitoclástica tratados con micofenolato o leflunomida (115,126)

Tabla 11. Resultados de los inmunodepresores en manifestaciones sistémicas

Autor	Fármaco	Tipo de estudio	n	Seguimiento	Eficacia	Efectos adversos
Willeke et al (115)	Micofenolato	Prospectivo	11 MMF	6 meses	Mejoría VL (1 paciente)	73%
Van Woerkom et al (126)	Leflunomida	Prospectivo	15 LFM	6 meses	Mejoría VL (3 pacientes)	100%

No existen estudios controlados que avalen el uso de fármacos inmunodepresores en el paciente con SS.

4. Terapias biológicas

4.1. Anti-TNF **Nivel de Recomendación 4A**

Ninguno de los estudios controlados fue diseñado para evaluar el efecto de los inmunodepresores sobre las manifestaciones extraglandulares.

4.2. Rituximab **Nivel de Recomendación 2C**

En cuatro estudios se ha evaluado la eficacia de rituximab en manifestaciones sistémicas del SS (**Tabla 12**).

Los resultados muestran eficacia en el tratamiento del linfoma B en 8/14 (57%) pacientes. Rituximab debe considerarse una de las principales alternativas terapéuticas en el tratamiento del linfoma B asociado al SS.

Respecto a las manifestaciones sistémicas, se observó eficacia en 14/16 (87%) de los pacientes. A pesar de los buenos resultados, la falta de indicación aprobada obliga al uso compasivo del fármaco, siguiendo las recomendaciones del BIOGEAS (www.femi.com.)

Tabla 12. Resultados del rituximab en manifestaciones sistémicas

Autor	Tipo estudio	n	Seguimiento	Evaluación extraglandular	Efectos adversos
Gottenberg et al (128)	Descriptivo	6	8 meses	Linfoma 1/2 Sistemic 4/4	17%
Pijpe et al (74)	Prospectivo	15	3 meses	Linfoma 3/7	33% (3 graves)
Seror et al (89)	Descriptivo	16	14 meses	Linfoma 4/5 Sistemic 9/11	18%
Devauchelle et al (16)	Descriptivo	16	9 meses	NO (mejor 1 ILD)	62%

TRATAMIENTO DE LAS MANIFESTACIONES EXTRAGLANDULARES

Opciones terapéuticas según órgano afecto

1. Afectación articular

1a. Artralgias

- Paracetamol 1gr/6-8h
- Hidroxicloroquina 200 mg/d

1b. Artritis

- i. Antiinflamatorios no esteroideos (pautas cortas de 5-7 días) + hidroxicloroquina 200-400 mg/d
- ii. Corticoides a dosis bajas (5-15 mg/día).
- iii. Si no mejora o dosis > 15mg/día de corticoides para controlar la afectación articular, asociar inmunodepresor:
 - a. metotrexato a dosis de 7.5 a 25 mg/semanales en dosis única con administración semanal de ácido folínico 5 mg/ 24 horas (realizar control con hemograma y perfil hepático al mes de iniciar el tratamiento)
 - b. azatioprina 50mg/8-12h/d
- iv. En casos refractarios a todos los tratamientos anteriores, rituximab (375 mg/m², 4 bolus semanales)

2. Afectación pulmonar

2.1. Enfermedad pulmonar crónica

No existen estudios específicos en el SSp. Se recomienda aplicar pautas específicas neumológicas (beta2 y glucocorticoides inhalados, valorar la realización de pautas cíclicas de antibióticos).

2.2. Neumopatía intersticial (curso subagudo/crónico)

- i. Prednisona 1 mg/Kg/día v.o.
- ii. Azatioprina
- iii. Micofenolato o ácido micofenólico
- iv. Ciclosporina A

En pacientes asintomáticos o mayores de 70 años con escasa repercusión clínica, valorar abstención terapéutica y seguimiento semestral

2.3. Alveolitis (presentación aguda, importante afección clínica con repercusión funcional e imágenes extensas bilaterales en TACAR)

- i. Bolus de metilprednisolona (1 gr/d x3 días) y ciclofosfamida endovenosa (pauta NIH)
- ii. Rituximab + recambios plasmáticos (falta de respuesta y/o riesgo vital)

Tabla 13. Tratamiento de la neumopatía intersticial: resultados en 51 pacientes

Tipo de estudios	Tratamiento de inducción	Eficacia	Nivel de evidencia
Descriptivos (3) Casos (28)	Ninguno	0/10 (0%)	4C
	Corticoides	12/25 (48%)	2C
	Inmunodepresores	1/6 (17%)	4D
	Corticoides + inmunodepresores	3/6 (50%)	2D
	• Cortic + metotrexato	0/2 (0%)	4D
	• Cortic + azatioprina	2/3 (67%)	2D
	• Cortic + CFM oral	1/1 (100%)	2D
	Rituximab	1/1 (100%)	2D
Tratamiento de mantenimiento			
Longitudinal (1)	Azatioprina (11 vs 9 pacientes)	Mejoria CVF	2C
Casos (2)	Ciclosporina A	2/2 (100%)	2D
Tratamiento de rescate			
Casos (2)	Rituximab	2/2 (100%)	2D

3. Afectación cutánea

3.1. Vasculitis cutánea

Evaluar en función de la existencia o no de datos de gravedad (afección extracutánea, úlceras, necrosis, isquemia)

- a. Conservador (reposo) en casos sin datos de gravedad
- b. Tratamiento de inducción de los casos graves
 - i. Prednisona 1 mg/kg/día
 - ii. Añadir inmunodepresor (ciclofosfamida en bolus, micofenolato) en afección vasculítica de gran órgano
 - iii. Añadir descoagulación y vasodilatador (Bosentan) en casos de isquemia/necrosis digital
 - iv. En caso de no respuesta, rituximab y/o recambios plasmáticos
- b) Eritema anular (lesiones similares al lupus cutáneo subagudo en pacientes Ro+):
 - i. Hidroxicloroquina 200-400 mg/d + corticoides tópicos
 - ii. En caso de falta de respuesta añadir prednisona 0,5-1 mg/d
 - iii. Combinación de dos antipalúdicos (CQ, HCQ o mepacrina)
 - iv. Inmunodepresores (metotrexate, micofenolato o ácido micofenólico)
 - v. Como terapia de rescate rituximab o efalizumab

4. Fenómeno de Raynaud

4.1. Medidas generales

1. Evitar el tabaquismo.
2. Evitar todos aquellos fármacos o drogas con efectos vasoconstrictores.
3. Uso de calcetines y guantes gruesos predominantemente durante los meses fríos. En aquellos pacientes con úlceras cutáneas el calor las puede empeorar e irritar.

4.2. Tratamiento farmacológico

Está indicado en aquellos pacientes cuya sintomatología suponga una interferencia grave en sus actividades diarias. El fármaco más utilizado en el tratamiento del FR es el nifedipino.

- **Dosificación:** se inicia el tratamiento con dosis de 20 mg de la forma Retard cada 12 horas. Se pueden utilizar además dosis puntuales de 10 mg en los ataques agudos.
- **Contraindicaciones:** embarazo.
- **Efectos secundarios:** generalmente, y a largo plazo, suelen aparecer edemas en extremidades inferiores y cefaleas. En aquellos casos en que los efectos colaterales del tratamiento obliguen a disminuir la dosis de nifedipino y con ello reagudice la clínica, añadiremos al tratamiento otro vasodilatador a dosis bajas.

4.3. Casos graves

- Úlceras/pre-isquemia

Evaluar de forma individual el manejo ambulatorio con seguimiento diario en hospital de día:

1. Prednisona 1 mg/Kd/d
2. Antiagregación
3. Bosentan: administrar dosis iniciales de 62.5 mg/12 h durante las primeras cuatro semanas, realizar control analítico y valorar incremento a 125 mg/12h. Uso compasivo si el paciente no tiene una ES asociada.

- Isquemia establecida/necrosis

1. Ingreso hospitalario
2. Prednisona 1 mg/Kd/d
3. Prostaglandinas endovenosas
4. Anticoagulación con heparina de bajo peso molecular.

5. Afectación renal

5a. Glomerulonefritis membrano-proliferativa (Tabla 14)

- i. Prednisona 1 mg/kg/día (bolus de metilprednisolona si existe proliferación extracapilar)
- ii. Según gravedad, valorar ciclofosfamida en pulsos mensuales 6 meses
- iii. Micofenolato o ácido micofenólico (tratamiento de mantenimiento)
- iv. Rituximab (tratamiento de rescate)

Tabla 14. Tratamiento de la glomerulonefritis: resultados en 37 pacientes

Tipo de estudios	Tratamiento de induccion	Eficacia	Nivel de evidencia
Prospectivos (1)	Ninguno	0/2 (0%)	4D
Casos (27)	Corticoides	11/15 (73%)	2C
	Corticoides + inmunodepresores (17 CFM)	18/21 (86%)	2C
Tratamiento de mantenimiento			
Casos (7)	Azatioprina	1/4 (25%)	3D
	CFM oral (MPO+ 2/2)	5/6 (80%)	2D
Tratamiento de rescate			
Casos (1)	Rituximab	1/1 (100%)	2D

5b. Nefritis intersticial (Tabla 15)

La acidosis tubular renal debe tratarse con la reposición de los iones perdidos, principalmente potasio y bicarbonato de sodio.

Poco útiles los corticoides e inmunodepresores.

A pesar de los pobres resultados, en casos graves se puede valorar:

- i. Ciclofosfamida en pulsos mensuales
- ii. Recambio plasmático
- iii. Rituximab

Tabla 15. Tratamiento de la nefritis intersticial: resultados en 53 pacientes

Tipo de estudios	Tratamiento de inducción	Eficacia	Nivel de evidencia
Descriptivos (1) Casos (43)	Alcalinización/iones	5/23 (22%)	3C
	Corticoides	2/21 (9%)	4C
	Inmunodepresores	1/3 (33%)	3D
	Corticoides + inmunodepresores	0/4 (0%)	4D
	Rituximab	0/0 (0%)	4D
Tratamiento de rescate			
Casos (6)	CFM + recambio plasmático	1/4 (25%)	3D
	Rituximab	1/2 (50%)	3D

6. Afectación del sistema nervioso periférico

6a. Tratamiento inmunodepresor

El tratamiento varía según los hallazgos electromiográficos. Las opciones terapéuticas se basan en los resultados obtenidos en la literatura (**Tabla 16**):

- Polineuropatía mixta

- i. Inmunoglobulinas endovenosas
- ii. Corticoides 1mg/Kg/d
- iii. Rituximab

- Mononeuritis múltiple

- i. Corticoides 1mg/Kg/d
- ii. Ciclofosfamida endovenosa (750 mg/m²) mensuales durante 6 meses y valorar continuar tratamiento con bolus trimestrales en función de evolución.
- iii. Micofenolato o ácido micofenólico (tratamiento de mantenimiento)
- iv. Rituximab (tratamiento de rescate)

- Polineuropatía sensitiva pura

Suele mostrar un curso indolente crónico con poca o nula respuesta a los corticoides e inmunodepresores.

- i. Inmunoglobulinas endovenosas
- ii. Rituximab

6b. Casos graves

En los casos de mayor gravedad clínica (incapacidad funcional del paciente) y/o evolución rápidamente progresiva:

- i. Bolus de metilprednisolona y ciclofosfamida (750 mg/m²) mensuales durante 6 meses y valorar continuar tratamiento con bolus trimestrales en función de evolución.
- ii. Rituximab
- iii. Recambio plasmático (especialmente indicado en pacientes con síndrome crioglobulinémico grave)
- iv. Micofenolato o ácido micofenólico (tratamiento de mantenimiento)

6c. Tratamiento sintomático

Para el tratamiento sintomático del dolor se puede utilizar carbamacepina a dosis de 200 a 400 mg/ día con incremento paulatino hasta 200 mg/ 8 horas (valorar función hepática) o gabapentina a dosis de 300 mg/ 24 horas con aumento progresivo hasta 300 mg/ 8 horas.

Tabla 16. Tratamiento de la neuropatía periférica

Tipo de afectación (pacientes)	Tipo de estudios	Tratamiento de induccion	de Eficacia	Nivel evidencia de
Neuropatía periférica (114)	Descriptivos (4) Casos (27)			
PN axonal (16)		Cortic	1/5 (20%)	4D
		Cortic + inmunodepr	1/5 (20%)	4D
		IVIG	5/5 (100%)	2D
		RTX	0/1 (0%)	4D
Multineuritis (23)		Cortic	10/14 (71%)	2C
		Cortic + CFM	7/8 (87%)	2D
		IVIG	0/1 (0%)	4D
Neuronopatía sens. pura (75)		Cortic	6/43 (14%)	4C
		Cortic + CFM	0/4 (0%)	4C
		IVIG	8/20 (40%)	2C
		Recambio plasmático	2/4 (50%)	2D
		RTX	1/1 (100%)	2D
Tratamiento de rescate				
PN axonal	Casos (1)	RTX	1/1 (100%)	2D
Neuronopatía sensitiva	Casos (5)	IVIG	4/5 (80%)	2D
		CyA	0/2 (0%)	4D
		CFM	1/3 (33%)	3D
		Aza	0/1 (0%)	4D
		MTX	0/1 (0%)	4D
		Recambio plasmático	0/2 (0%)	4D
		RTX	2/2 (100%)	2D

7. Afectación del sistema nervioso central

7.1. Afección difusa

- i. Corticoides 1mg/Kg/d
- ii. Ciclofosfamida endovenosa (750 mg/m²)
- iii. Micofenolato o ácido micofenólico (tratamiento de mantenimiento)
- iv. Rituximab (tratamiento de rescate)

7.2. Mielitis

- i. Corticoides 1mg/Kg/d + ciclofosfamida endovenosa (750 mg/m²)
- ii. Rituximab

7.3. Afección meníngea

- i. Corticoides 1mg/Kg/d

7.4. Pares craneales

- i. Corticoides 1mg/Kg/d
- ii. Rituximab

Tabla 17. Tratamiento de la afección del SNC

Tipo de afectación (pacientes)	Tipo de estudios	Tratamiento de induccion	Eficacia	Nivel de evidencia
Afect SNC (4)	Casos (4)	Cortic + aza Cortic + CFM	1/2 (50%) 2/2 (100%)	2D 2D
Mielitis (48)	Descriptivos (2) Casos (24)	Ninguno Cortic Cortic + CFM	0/1 (0%) 8/13 (61%) 30/34 (88%)	4D 2C 2C
Meningitis/ meningoencefalitis (7)	Casos (7)	Cortic	6/7 (87%)	2D
Pares craneales (10)	Casos (10)	Cortic	6/10 (60%)	2D
Neuropatía óptica (3)	Casos (3)	Cortic	3/3 (100%)	2D
Disautonomía (5)	Casos (4)	Cortic IVIG	2/4 (50%) 0/1 (0%)	3D 4D
Tratamiento de mantenimiento				
Mielitis	Long (1) Casos (2)	Aza o MMF Aza	12/14 (86%) 2/3 (67%)	2C 2D
Neuropatía óptica	Casos (1)	Aza	1/1 (100%)	2D
Tratamiento de rescate				
Mielitis	Casos (1)	CFM ev	1/1 (100%)	2D
Pares craneales	Casos (1)	RTX	1/1 (100%)	2D

8. Vasculitis sistémica grave

- i. Corticoides 1mg/Kg/d + ciclofosfamida endovenosa (750 mg/m2)
- ii. Rituximab
- iii. Recambio plasmático
- iv. Micofenolato o ácido micofenólico (tratamiento de mantenimiento)

Tabla 18. Tratamiento de la vasculitis sistémica grave en 11 casos

Tipo de estudios	Tratamiento de induccion	Eficacia	Nivel de evidencia
Casos (11)	Cortic	2/4 (50%)	3D
	Cortic + CFM	5/7 (71%)	2D
Tratamiento de mantenimiento			
Casos (3)	Clorambucilo	0/1 (0%)	4D
	Aza	0/2 (0%)	4D
	MMF	1/1 (100%)	2D
	IVIG	0/1 (0%)	4D
Tratamiento de rescate			
Casos (12)	Recambio	2/3 (67%)	2D
	RTX	9/9 (100%)	2D

9. Afectación tiroidea

9a. Hipotiroidismo

Realizar tratamiento substitutivo en las condiciones siguientes:

- Síntomas de hipofunción tiroidea
- TSH > 8 mU/L.
- Dislipemia
- Embarazo
- Disfunción ovulatoria con infertilidad

El tratamiento se realizará con tiroxina (Levothroid®) a dosis de 50 mg/día (excepto en cardiópatas, en los que la dosis inicial debe ser de 25 mg/día), e ir aumentando dosis mensualmente hasta conseguir valores normales de TSH

9b. Hipertiroidismo

Remitir al Servicio de Endocrinología.

10. Otras manifestaciones

Tipo de afectación (pacientes)	Tipo de estudios	Tratamiento de induccion	Eficacia
BOOP (7)	Casos (6)	Cortic	5/7 (71%)
HTP primaria (2)	Casos (2)	Cortic + CFM	2/2 (100%)
Polimiositis (2)	Casos (2)	Cortic	2/2 (100%)
Cistitis intersticial (1)	Casos (1)	Cortic + CyA	1/1 (100%)
Serositis (5)	Casos (5)	Cortic Cortic + CFM (criog)	4/4 (100%) 1/1 (100%)

ANEXO 1

BIBLIOGRAFÍA (manifestaciones glandulares)

- 1.-Aragona P, Stilo A, Ferreri F and Mobrivi M. Effects of the topical treatment with NSAIDs on corneal sensitivity and ocular surface of Sjögren's syndrome patients. *Eye* 2005;19:535-539.
- 2.-Aragona P, Papa V, Micali A, Santocono M, Milazzo G. Long term treatment with sodium hyaluronate-containing artificial tears reduces ocular surface damage in patients with dry eyes. *Br J Ophthalmol* 2002; 86: 181-184.
- 3.-Avunduk AM, Avunduk MC, Varnell ED, Kaufman HE. The comparison of efficacies of topical corticosteroids and nonsteroidal anti-inflammatory drops on dry eye patients: a clinical and immunocytochemical study. *Am J Ophthalmol* 2003;136:593-602.
- 4.-Behrens A, Doyle JJ, Stern L et al. Dysfunctional tear syndrome: a Delphi approach to treatment recommendations. *Cornea* 2006; 19: 492-496.
- 5.-Benson DR, Hemmady PB, Snyder RW. Efficacy of laser punctal occlusion. *Ophthalmology* 1992;99:618-621.
- 6.-Bernauer W, Thiel MA, Langenauer UM, Rentsch KM. Phosphate concentration in artificial tears. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol* 2006;244:1010-1014.
- 7.-Bloch KJ, Buchanan W, Wohl MJ, Bunim JJ. Sjögren's syndrome. A clinical, pathological and serological study of sixty-two cases. *Medicine* 1965; 44: 187-232.
- 8.-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* 2006; 126: 637.
- 9.-Bruix A, Adán A, Casaroli-Marano RP. Eficacia de la carboximetilcelulosa sódica para el tratamiento del síndrome del ojo seco. *Arch Soc Esp Oftalmol* 2006;81:85-92.
- 10.-Burgess PI, Koay P, Clark P. Smartplug versus silicone punctal plug therapy for dry eye. A prospective randomized trial. *Cornea* 2008; 27: 291-394.
- 11.-Chalmers RL, Begley CG, Edrington T, Caffery B, Nelson D, Snyder C et al. The agreement between self-assessment and clinician assessment of dry eye severity. *Cornea* 2005; 24: 804-810.
- 12.-Christensen MT, Cohen S, Rinehart J, Akers F, Pemberton B, Bloomenstein M et al. Clinical evaluation of an HP-guar gellable lubricant eye drop for relief of dryness of the eye. *Current Eye Res* 2004; 28: 55-62.
- 13.-Coll J, Porta M, Rubiés-Prat J, Gutiérrez-Cebollada J, Tomás S. Sjögren's syndrome: a stepwise approach to the use of diagnostic tests. *Ann Rheum Dis* 1992;51:607-610.
- 14.-Cummins MJ, Papas A, Kammer GM, Fox PC. Treatment of primary Sjögren's syndrome with low-dose human interferon alfa administered by the oromucosal route: combined phase III results. *Arthritis Rheum* 2003; 49: 585-593.
- 15.-Debbasch C, Bruneau de la Salle S, Brignole F, Rat P, Warnet JM, Baudouin C. Cytoprotective effects of hyaluronic acid and carbomer 934P in ocular surface epithelial cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2002; 43: 3409-3415.
- 16.-Devauchelle-Pensec V, Penneç Y, Morvan J, Pers JO, Daridon C, Jousse-Joulin S, et al. Improvement of Sjögren's syndrome after two infusions of rituximab (anti-CD20). *Arthritis Rheum* 2007;57: 310-317.
- 17.-Diebold Y, Herreras JM, Callejo S, Argueso P, Calonge M. Carbomer versus cellulose-based artificial-tear formulations: morphologic and toxicologic effects on a corneal cell line. *Cornea* 1998; 17: 433-440.
- 18.-Doughty MJ, Fonn D, Richter D, Simpson T, Caffery B, Gordon K. A patient questionnaire approach to estimating the prevalence of dry eye symptoms in patients presenting to optometric practices across Canada. *Optom Vis Sci* 1997; 74: 624-631.
- 19.-Drosos AA, Skopouli FN, Costopoulos JS et al. Cyclosporin A in primary Sjögren's syndrome: a double blind study. *Ann Rheum Dis* 1986; 45: 732-735.
- 20.-Drosos AA, Skopouli FN, Galanopoulou VK, Kitridou RC, Moutsopoulos HM. Cyclosporin A therapy in patients with primary Sjögren's syndrome: results at one year. *Scand J Rheumatol* 1986;suppl 61:246-249.
- 21.-Emory TB, Ousler GW, Abelson MB. All in the blink of an eye. Measuring blink rate and tear film break-up time may help develop new dry eye treatments. *Rev Ophthalmol* 2002; 9: 82-85.
- 22.-Farris RL. Tear osmolarity –a new gold standard? *Adv Exp Med Biol* 1994; 350: 495-503.
- 23.-Feenstra RPG, Tseng SCG. Comparison of fluorescein and Rose Bengal staining. *Ophthalmology* 1992; 99: 605-617.
- 24.-Ferraccioli GF, Salffi F, de Vita S, Casatta L, Avellini C, Carotti M et al. Interferon alpha-2 (IFN α 2) increases lacrimal and salivary function in Sjögren's syndrome patients. Preliminary results of an open pilot trial versus OH-chloroquine. *Clin Exp Rheumatol* 1996; 14: 367-371.
- 25.-Fife RS, Chase WF, Dore RK, Wiesenhutter CW, Lochart PB, Tindall E et al. Cevimeline for the treatment of xerostomia in patients with Sjögren's syndrome.: a randomized trial. *Arch Intern Med* 2002; 162: 1293-1300.
- 26.-Filatov VP, Chevaljev VE. Untitled letter. *J Ophthalmology* 1951;55:893-894.
- 27.-Fox RI, Chan E, Benton L, Fong S, Friedlaender M, Howell FV. Treatment of primary Sjögren's syndrome with hydroxychloroquine. *Am J Med* 1988; 85: 62-67.
- 28.-Fox RI, Dixon R, Guarrasi V, Krubel S. Treatment of primary Sjögren's syndrome with hydroxychloroquine: a retrospective, open-label study. *Lupus* 1996; 5 suppl 1: S31-S36.
- 29.-Fox RI, Kontinen Y, Fisher A. Use of muscarinic agonists in the treatment of Sjögren's syndrome. *Clin Immunol* 2001;101:249-263.

- 30.-Fox PC, Cummins MJ, Cummins JM. A third study on the use of orally administered anhydrous crystalline maltose for relief of dry mouth in primary Sjögren's syndrome. *J Altern Complement Med* 2002;8:651-659.
- 31.-Fox PC, Van der Ven PF, Baum BJ, Mandel ID. Pilocarpine for the treatment of xerostomia associated with salivary gland dysfunction. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1986;61:243-248.
- 32.-Fox PC, Atkinson JC, Macynski AA, Wolff A, Kung DS, Valdez IH, et al. Pilocarpine treatment of salivary gland hypofunction and dry mouth (xerostomia). *Arch Intern Med* 1991; 151:1149-1152.
- 33.-Fox PC, Datiles M, Atkinson JC, Macynski AA, Scott J, Fletcher D, et al. Prednisone and piroxicam for treatment of primary Sjögren's syndrome. *Clin Exp Rheumatol* 1993; 11: 149-156.
- 34.-Frost-Larsen K, Isager H, Manthorpe R. Sjögren's syndrome treated with bromhexine: a randomised clinical study. *British Med J* 1978;1:1579-1581.
- 35.-García-Carrasco M, Ramos-Casals M, Rosas J, Pallarés L, Calvo-Alen J, Cervera R et al. Primary Sjögren Syndrome: clinical and immunologic disease patterns in a cohort of 400 patients. *Medicine (Baltimore)* 2002; 81:270-280.
- 36.-Göbbels M, Selbach J, Spitznas M. Effect of eledoisin on tear volume and tear flow in humans as assessed by fluorophotometry. *Graefe's Arch Clin Exp Ophtalmol* 1991;229:549-552.
- 37.-Göbbels M, Spitznas M. Effects of artificial tears on corneal permeability in dry eyes. *Graefe's Arch Clin Exp Ophtalmol* 1991;229:345-349.
- 38.-Greene RB, Lankston PBA, Mordaunt JMS, Harrold MBS, Gwon A, Jones R. Unpreserved carboxymethylcellulose artificial tears evaluated in patients with keratoconjunctivitis sicca. *Cornea* 1992; 11:294-301.
- 39.-Güerrissi JO, Belmonte J. Surgical treatment of dry eye syndrome. Conjunctival graft of the minor salivary gland. *J Craniofacial Surg* 2004; 15: 6-10.
- 40.-Hamada T, Nakane T, Kimura T, Arisawa K, Yoneda K, Yammo T, et al. Treatment of xerostomia with bile secretion-stimulating drug anethole trithione: a clinical trial. *Am J Med Sci* 1999; 318:146-151.
- 41.-Holm S. Keratoconjunctivitis sicca and the sicca syndrome. *Acta Ophtalmol* 1949; 33 (suppl): 1-10.
- 42.-Jacobs DS, Rosenthal P. Boston scleral lens prosthetic device for treatment of severe dry eye in chronic graft-versus-host disease. *Cornea* 2007;26:1195-1199.
- 43.-Johnson JT, Ferretti GA, Nethery J, Valdez IH, Fox PC, Nq D et al. Oral pilocarpine for post-irradiation xerostomia in patients with head and neck cancer. *New Engl J Med* 1993;329:390-395.
- 44.-Khanal S, Tomlinson A, Pearce EI, Simmons PA. Effect of an oil-in-water emulsion on the tear physiology of patients with mild to moderate dry eye. *Cornea* 2007; 26: 175-181.
- 45.-Korb D, Scaffidi R, Greiner J, Kenyon K, Herman J, Blackie C et al. The effect of two novel lubricant eye drops on tear film lipid layer thickness in subjects with dry eye symptoms. *OptomVisSci* 2005;82:594-601
- 46.-Kriegbaum NJ, Von Linstow M, Oxholm P, Prause JU. A follow-up study of the progress of keratoconjunctivitis sicca and response to treatment in primary Sjögren's syndrome. *Scand J Rheumatology* 1989;18:193-196.
- 47.-KruizeAA, Hene RJ, Kallenber CGM. Hydroxychloroquine treatment for primary Sjögren's syndrome : a two year double blind crossover trial. *Ann Rheuma Dis* 1993;52: 360-364.
- 48.-Kunert KS, Tisdale AS, Stern ME, Smith JA, Gipson IK. Analysis of topical cyclosporine treatment of patients with dry eye syndrome. Effect on conjunctival lymphocytes. *Arch Ophtalmol* 2000; 118:1489-1496.
- 49.-Lemp MA. Report of the National Eye Institute/Industry Workshop on clinical trials in dry eyes. *CLAO J* 1995; 21:222-232.
- 50.-LeVeque FG, Montgomery M, Potter D, Zimmer MB, Rieke JW, Barry W et al. *J Clin Oncol* 1993;11: 1124-1131.
- 51.-Lin PY, Tsai SY, Cheng CY, Liu JH, Chou P, Hsu WM. Prevalence of dry eye among an elderly Chinese population in Taiwan. The Shihpai eye study. *Ophtalmology* 2003;110:1096-1101.
- 52.-Manoussakis MN, Moutsopoulos HM. Antimalarials in Sjögren's syndrome. The Greek experience. *Lupus* 1996; 5 (suppl 1):S28-S30.
- 53.-Mariette X, Ravaud P, Steinfeld S et al. Inefficacy of infliximab in primary Sjögren's syndrome: results of the randomized, control Trial of Remicade in Primary Sjögren's Syndrome (TRIPSS). *Arthritis Rheum* 2004; 50:1270-1276.
- 54.-Marsh P, Pflugfelder SC. Topical non-preserved methylprednisolone therapy of keratoconjunctivitis sicca in Sjögren's syndrome. *Ophtalmology* 1999; 106:811-816.
- 55.-Masunaga H, Ogawa H, Uematsu Y, Tomizuka T, Yasuda H, Takeshita Y. Long-lasting salivation induced by a novel muscarinic receptor agonist SNI-2011 in rats and dogs. *Eur J Pharmacol* 1997;339:1-9.
- 56.-McCarthy CA, Bansal AK, Livingston PM, Stanislavsky YL, Taylor HR. The epidemiology of dry eye in Melbourne, Australia. *Ophtalmology* 1998;105:1114-1119.
- 58.-Miyata K, Otani S, Miyai T, Nejima R, Amano S. Atelocollagen punctal occlusion in dry eye patients. *Cornea* 2006; 25:47-50.
- 59.-Miyawaki S, Nishiyama S, Matoba K. Efficacy of low-dose prednisolone maintenance for saliva production and serological abnormalities in patients with primary Sjögren's syndrome. *Intern Med* 1999;38:938-943.
- 60.-Moss SE, Klein R, Klein BEK. Prevalence of and risk factors for dry eye syndrome. *Arch Ophtalmol* 2000; 118: 1264-1268.
- 61.-Moss SE, Klein R, Klein BEK. Incidence of dry eye in an older population. *Arch Ophtalmol* 2004;122:369-373.

- 62.-Murube del Castillo J. Transplantation of salivary gland to the lacrimal basin. *Scand J Rheumatol (Suppl)* 1986; 61: 264-267.
- 63.-Nava-Castaneda A, Tovilla-Canales JL, Rodríguez L, Tovilla Pomar JL, Jones CE. Effects of lacrimal occlusion with collagen and silicone plugs on patients with conjunctivitis associated with dry eye. *Cornea* 2003; 22:10-14
- 64.-Nichols KK, Lynn Mitchell G, Zadnik K. The repeatability of clinical measurements of dry eye. *Cornea* 2004; 23: 272-285.
- 65.-Nichols KK, Nichols JJ, Mitchell GL. The lack of association between signs and symptoms in patients with dry eye disease. *Cornea* 2004;23:762-770.
- 66.-Nusair S, Rubinow. **The use of oral pilocarpine in xerostomia and Sjögren's syndrome.** *Semin Arthritis Rheum* 1999;28:360-377.
- 67.-Oxholm P, Prause JU, Schiødt M. Rational drug therapy recommendations for the treatment of patients with Sjögren's syndrome. *Drugs* 1998; 56:345-363.
- 68.-Papas AS, Sherrer YS, Charney M, Golden HE, Medsger TA, Walsh BT, et al. **Successful treatment of dry mouth and dry eye symptoms in Sjögren's syndrome patients with oral pilocarpine.** *J Clin Rheumatol* 2004;10: 169-177.
- 69.-Pensec VD, Pennec Y, Morvan J, Pers JO, Daridon C, Joulin SJ et al. Improvement of Sjögren's Syndrome after two infusions of Rituximab (Anti-CD20). *Arthritis and Rheumatis* 2007; 157: 310-317.
- 70.-Petroni D, Condemi JJ, Fife R et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled study of **cevimeline in Sjögren's syndrome patients with xerostomia and keratoconjunctivitis sicca.** *Arthritis Rheum* 2002; 46:3:748-754.
- 71.-Pflugfelder SC, Tseng SCG, Sanabria O et al. Evaluation of subjective assessments and objective diagnostic tests for diagnosing tear-film disorders known to cause ocular irritation. *Cornea* 1998; 17:38-56.
- 72.-Pflugfelder SC, Solomon A, Stern ME. The diagnosis and management of dry eye disease. A twenty-five year review. *Cornea* 2000;19:644-649.
- 73.-Pflugfelder SC, Maskin SL, Anderson B, Chodosh J, Holland EJ, de Paiva CS et al. A randomized, double-masked, placebo-controlled, multicenter comparison of loteprednol etabonate ophthalmic suspension, 0.5%, and placebo for treatment of keratoconjunctivitis sicca in patients with delayed tear clearance. *Am J Ophthalmol* 2004;138:444-457.
- 74.-Pijpe J, van Imhoff GW, Spijkervet FKL, Roodenburg JLN, Wolbink GJ, Mansour K et al. **Rituximab treatment in patients with primary Sjögren's syndrome.** *Arthritis Rheum* 2005;52:2740-2750.
- 75.-Pillemer SR, Leakan RA, Sankar V, Manny J, Baum BJ, Smith J, Chaudhry U et al. **Prominent adverse effects of thalidomide in primary Sjögren's syndrome.** *Arthritis Rheum* 2004;51:505-506.
- 76.-Price EJ, Rigby AP, Clancy U, Venables PJW. A double blind placebo controlled trial of azathioprine in the treatment of primary Sjögren's syndrome. *J Rheumatol* 1998;25:896-899.
- 77.-Rashid S, Jin Y, Ecoiffier T, Barabino S, Schaumberg DA, Dana MR. Topical omega-3 and omega-6 fatty acids for treatment of dry eye. *Arch Ophthalmol* 2008;126:219-225.
- 78.-Rao SN, Rao RD. Efficacy of topical cyclosporine 0.05% in the treatment of dry eye associated with graft versus host disease. *Cornea* 2006; 25: 674-678.
- 79.-Rihodus NI, Bloomquist C, Lijemark W, Bereuter J. Prevalence density and manifestations of oral *Candida Albicans* in patients with Sjögren's Syndrome. *J Otolaryngol* 1997;26: 300-305.
- 80.-Roberts CW, Carniglia PE, Brazzo BG. Comparison of topical cyclosporine, punctal occlusion and a combination for the treatment of dry eye. *Cornea* 2007;26:805-809.
- 81.-Rosas J, Ramos-Casals M, Ena J, García-Carrasco M, Verdu J, Cervera R, et al. Usefulness of basal and pilocarpine-stimulated salivary flow in primary Sjögren's syndrome. Correlation with clinical, immunological and histological features. *Rheumatology (Oxford)*. 2002;41:670-675.
- 82.-Russo PA, Bouchard CS, Galasso JM. Extended-wear silicone hydrogel soft contact lenses in the management of moderate to severe dry eye signs and symptoms secondary to graft-versus-host disease. *Eye Contact Lens* 2007;33:144-147.
- 83.-Sall K, Stevenson OD, Mundorf TK et al. Two multicenter, randomized study studies of the efficacy and safety of cyclosporine ophthalmic emulsion in moderate to severe dry eye disease. *Ophthalmology* 2000;107:631-639.
- 84.-Sankar V, Brennan MT, Kok MR et al. **Etanercept in Sjögren's syndrome: a twelve-week randomized, double-blind, placebo-controlled pilot clinical trial.** *Arthritis Rheum* 2004;50:2240-2245.
- 85.-Schaumberg DA, Buring JE, Sullivan DA, Dana MR. Hormone replacement therapy and dry eye syndrome. *JAMA* 2001;286:2114-2119.
- 86.-Schaumberg DA, Sullivan DA, Buring JE, Dana MR. Prevalence of dry eye among US women. *Am J Ophthalmol* 2003;136:318-326.
- 87.-Schein OD, Munoz B, Tielsch JM, Bandeen-Roche K, West S. Prevalence of dry eye among the elderly. *Am J Ophthalmol* 1997;124:723-728
- 88.-Schiødt M, Oxholm P, Jacobsen A. Treatment of xerostomia in patients with primary Sjögren's syndrome with sulfarlem. *Scand J Rheumatol (Suppl)* 1986;61:250-252.
- 89.-Seror R, Sordet C, Guillevin L, Hachulla E, Masson C, Ittah M et al. Tolerance and efficacy of rituximab and changes in serum B cell biomarkers in patients with systemic complications of primary **Sjögren's syndrome.** *Ann Rheum Dis* 2007;66:351-357.
- 90.-Silvester-Donat FJ, Miralles-Jorda L, Martinez-Mihi V. Protocol for the clinical management of dry mouth. *Med Oral* 2004; 9: 273-279.
- 91.-Simmons PA, Vehige JG. Clinical performance of a mid-viscosity artificial tear for dry eye treatment. *Cornea* 2007;26:294-302.
- 92.-Skopouli FN, Jagiello P, Tsifetaki N, Moutsopoulos HM. **Methotrexate in primary Sjögren's syndrome.** *Clin Exp Rheumatol* 1996;14:555-558.

- 93.-Solans P, Bosch JA, Selva A, Simeón CP, Fonollosa V, Vilardell M. Pilocarpina oral en el tratamiento de la xerostomía y xeroftalmia en pacientes con síndrome de Sjögren primario. *Med Clin* 2004; 122: 253-255.
- 94.-Somer BG, Tsai DE, Downs L, Weinstein B, Schuster SJ. Improvement in Sjögren's syndrome following therapy with rituximab for marginal zone lymphoma. *Arthritis Rheum* 2003; 49: 394-398.
- 95.-Steinfeld SD, Demols P, Appelboom T. Infliximab in primary Sjögren's syndrome. One-year followup. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 3301-3303.
- 96.-Steinfeld SD, Demols P, Salmon I, Kiss R, Appelboom T. Infliximab in patients with primary Sjögren's syndrome. A pilot study. *Arthritis Rheum* 2001; 44: 2371-2375.
- 97.-Steinfeld SD, Demols P, Van Vooren JP, Cogan E, Appelboom T. Zidovudine in Primary Sjögren's syndrome. *Rheumatology* 1999; 38: 814-817.
- 98.-Sullivan LJ, McCurrach F, Lee S, Taylor HR, Rolando M, Marechal-Courtois C et al. Efficacy and safety of 0,3% carbomer gel compared to placebo in patients with moderate-to-severe dry eye syndrome. *Ophthalmology* 1997; 104: 1402-1408.
- 99.-Tabbara KF, Frayha RA. Alternate-day steroid therapy for patients with primary Sjögren's syndrome. *Ann Ophthalmol* 1983; 15: 358-361.
- 100.-Tatlipinar S, Akpek EK. Topical ciclosporin in the treatment of ocular surface disorders. *Br J Ophthalmol* 2005; 89: 1363-1367.
- 101.-Tauber J, Davitt WF, Bokosky JE, Nichols KK, Yerxa BR, Schaberg AE et al. Double-masked, placebo-controlled safety and efficacy trial of diquafosol tetrasodium (INS365) ophthalmic solution for the treatment of dry eye. *Cornea* 2004; 23: 784-792.
- 102.-Thanou-Stavraki A, James JA. Primary Sjögren's syndrome: current and prospective therapies. *Semin Arthritis Rheum* 2008; 37: 273-292.
- 103.-Trees GR, Tomlinson A. Effect of artificial tear solutions and saline on tear film evaporation. *Optom Vis Sci* 1990; 67: 886-890.
- 104.-Tsfetaki 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 randomized 12 week controlled study. *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 1204-1207.
- 105.-Turner K, Pflugfelder SC, Ji Z, Feuer WJ, Stern M, Reis BL. Interleukin-6 levels in the conjunctival epithelium of patients with dry eye disease treated with cyclosporine ophthalmic emulsion. *Cornea* 2000; 19: 492-496.
- 106.-Turner AW, Layton CJ, Bron AJ. Survey of eye practitioners' attitudes towards diagnostic tests and therapies for dry eye disease. *Clin Exp Ophthalmol* 2005; 33: 351-355.
- 107.-Van Bijsterveld OP. Diagnostic tests in the sicca syndrome. *Arch Ophthalmol* 1969; 82: 10-14.
- 108.-Van der Reijden WA, Vissink A, Veerman EC, Amerongen AV. Treatment of oral dryness related complaints (xerostomia) in Sjögren's Syndrome. *Ann Rheum Dis* 1999; 58: 465-474.
- 109.-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: 554-558.
- 110.-Vivino FB, Al-Hashimi I, Khan Z, LeVeque FG, Salisbury PL, Tran-Johnson TK et al. Pilocarpine tablets for the treatment of dry mouth and dry eye symptoms in patients with Sjögren syndrome. *Arch Intern Med* 1999; 159: 174-181.
- 111.-Wall GC, Magarity ML, Jundit JW. Pharmacotherapy of xerostomia in primary Sjögren's Syndrome. *Pharmacotherapy* 2002; 2: 621-629.
- 112.-Wang IJ, Lin IC, Hou YC, Hu FR. A comparison of the effect of carbomer-, cellulose- and mineral oil-based artificial tear formulations. *Eur J Ophthalmol* 2007; 17: 151-159.
- 113.-Wang Y, Ogawa Y, Dogru M, Kawai M, Tatematsu Y, Uchino M et al. Ocular surface and tear functions after topical cyclosporine treatment in dry eye patients with graft-versus-host disease. *Bone Marrow Transplant* 2008; 41: 293-302.
- 114.-Wilson SE, Stulting D. Agreement of physician treatment practices with the International Task Force guidelines for diagnosis and treatment of dry eye disease. *Cornea* 2007; 26: 284-289.
- 115.-Willeke P, Schlüter B, Becker H, Schotte H, Domschke W, Gaubitz M. Mycophenolate sodium treatment in patients with primary Sjögren's syndrome: a pilot trial. *Arthritis Res Therapy* 2007; 9: R115
- 116.-Wynn RL, Meiller TF. Artificial saliva products and drugs to treat xerostomia. *Gen Dent* 2000; 48: 630-636.
- 117.-Zandbelt MM, de Wilde PCM, van Damme PA, Hoyng CB, van de Putte LBA, van den Hoogen FHJ. Etanercept in the treatment of patients with primary Sjögren's syndrome: a pilot study. *J Rheumatol* 2004; 31: 96-101.
118. Walters MT, Rubin CE, Keightley SJ, Ward CD, Cawley MI. A double-blind, cross-over, study of oral N-acetylcysteine in Sjögren's syndrome. *Scand J Rheumatol Suppl.* 1986; 61: 253-8.
119. Izumi M, Eguchi K, Nakamura H, Takagi Y, Kawabe Y, Nakamura T. Corticosteroid irrigation of parotid gland for treatment of xerostomia in patients with Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis.* 1998 Aug; 57(8): 464-9.
120. Miyawaki S, Nishiyama S, Matoba K. Efficacy of low-dose prednisolone maintenance for saliva production and serological abnormalities in patients with primary Sjögren's syndrome. *Intern Med.* 1999 Dec; 38(12): 938-43.
121. 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 Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis.* 2001 May; 60(5): 511-3.

122. Pijpe J, Kalk WW, Bootsma H, Spijkervet FK, Kallenberg CG, Vissink A. Progression of salivary gland dysfunction in patients with Sjogren's syndrome. *Ann Rheum Dis.* 2007 Jan;66(1):107-12. Epub 2006 May 25.
123. Lakhanpal S, Duffy J, Griffing WL, Conn DL, Luthra HS. Sjögren's syndrome: treatment with D-penicillamine and hydroxychloroquine. *J Rheumatol.* 1985 Oct;12(5):1028-9.
124. Tishler M, Yaron I, Shirazi I, Yaron M. Hydroxychloroquine treatment for primary Sjögren's syndrome: its effect on salivary and serum inflammatory markers. *Ann Rheum Dis.* 1999 Apr;58(4):253-6.
125. Dawson LJ, Caulfield VL, Stanbury JB, Field AE, Christmas SE, Smith PM. Hydroxychloroquine therapy in patients with primary Sjögren's syndrome may improve salivary gland hypofunction by inhibition of glandular cholinesterase. *Rheumatology (Oxford).* 2005 Apr;44(4):449-55. Epub 2004 Dec 8.
126. van Woerkom JM, Kruize AA, Geenen R, van Roon EN, Goldschmeding R, Verstappen SM, van Roon JA, Bijlsma JW. Safety and efficacy of leflunomide in primary Sjögren's syndrome: a phase II pilot study. *Ann Rheum Dis.* 2007 Aug;66(8):1026-32. Epub 2007 Jan 12.
127. Dass S, Bowman SJ, Vital EM, Ikeda K, Pease CT, Hamburger J, Richards A, Rauz S, Emery P. Reduction of fatigue in Sjögren syndrome with rituximab: results of a randomised, double-blind, placebo-controlled pilot study. *Ann Rheum Dis.* 2008 Nov;67(11):1541-4. Epub 2008 Feb 14.
128. Gottenberg JE, Guillevin L, Lambotte O, Combe B, Allanore Y, Cantagrel A, Larroche C, Soubrier M, Bouillet L, Dougados M, Fain O, Farge D, Kyndt X, Lortholary O, Masson C, Moura B, Remy P, Thomas T, Wendling D, Anaya JM, Sibilia J, Mariette X; Club Rhumatismes et Inflammation (CRI). Tolerance and short term efficacy of rituximab in 43 patients with systemic autoimmune diseases. *Ann Rheum Dis.* 2005 Jun;64(6):913-20. Epub 2004 Nov 18.

ANEXO 2

BIBLIOGRAFÍA (manifestaciones extraglandulares)

1. Abe H, Tsuboi N, Yukawa S, Tsuji S, Hayashi H, Yukawa N, Takanashi H, Tahara K, Tonozuka N, Hayashi T. Thrombotic thrombocytopenic purpura complicating Sjögren's syndrome with crescentic glomerulonephritis and membranous nephritis. *Mod Rheumatol*. 2004;14(2):174-8.
2. Adam FU, Torun D, Bolat F, Zumrutdal A, Sezer S, Ozdemir FN. Acute renal failure due to mesangial proliferative glomerulonephritis in a pregnant woman with primary Sjögren's syndrome. *Clin Rheumatol*. 2006 Feb;25(1):75-9. Epub 2005 May 26.
3. Aerni MR, Vassallo R, Myers JL, Lindell RM, Ryu JH. Follicular bronchiolitis in surgical lung biopsies: clinical implications in 12 patients. *Respir Med*. 2008 Feb;102(2):307-12. Epub 2007 Nov 7.
4. Akposso K, Martinant de Preneuf H, Larousserie F, Sraer JD, Rondeau E. [Rapidly progressive acute renal failure. A rare complication of primary Sjögren syndrome] *Presse Med*. 2000 Oct 14;29(30):1647-9.
5. al-Jubouri MA, Jones S, Macmillan R, Harris C, Griffiths RD. Hypokalaemic paralysis revealing Sjögren syndrome in an elderly man. *J Clin Pathol*. 1999 Feb;52(2):157-8.
6. Alkhaber M, McCann BG, Harrison BD. Lymphocytic interstitial pneumonitis in association with Sjögren's syndrome. *Br J Dis Chest*. 1988 Jul;82(3):305-9.
7. Anantharaju A, Baluch M, Van Thiel DH. Transverse myelitis occurring in association with primary biliary cirrhosis and Sjögren's syndrome. *Dig Dis Sci*. 2003 Apr;48(4):830-3.
8. Andonopoulos AP, Ballas C. Autonomic cardiovascular neuropathy in primary Sjögren's syndrome. *Rheumatol Int*. 1995;15(3):127-9.
9. Antonen JA, Markula KP, Pertovaara MI, Pasternack AI. Adverse drug reactions in Sjögren's syndrome. Frequent allergic reactions and a specific trimethoprim-associated systemic reaction. *Scand J Rheumatol*. 1999;28(3):157-9.
10. Arai C, Furutani R, Ushiyama M. [A case of Sjögren's syndrome with subacute transverse myelitis as the initial manifestation] *Rinsho Shinkeigaku*. 2002 Jul;42(7):613-8.
11. Assimakopoulos SF, Michalopoulou S, Melachrinou M, Giannakoulas N, Papakonstantinou C, Lekkou A, Gogos C. Primary Sjögren syndrome complicated by autoimmune hemolytic anemia and pure red cell aplasia. *Am J Med Sci*. 2007 Dec;334(6):493-6.
12. Baba A, Hara S, Sato Y, Yamada K, Fujimoto S, Eto T. [Three patients with nephrotic syndrome due to membranous nephropathy complicated by Sjögren's syndrome] *Nippon Jinzo Gakkai Shi*. 2005;47(8):882-6.
13. Béji S, Kaaroud H, Ben Moussa F, Raies L, Jebali H, Ben Hamida F, Goucha R, El Younsi F, Ben Abdallah T, Ben Maiz H, Kheder A. [Complications of distal tubular acidosis in primary Sjögren's syndrome] *Tunis Med*. 2007 Mar;85(3):247-50.
14. Böttinger EP, Niles JL, Collins AB, McCluskey RT, Arnaout MA. Antineutrophil cytoplasmic autoantibody-associated vasculitis presenting as Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum*. 1992 Nov;35(11):1373-6.
15. Bouchhima C, Mnif M, Jarraya F, Rekik N, Hachicha J, Abid M. [Association of distal tubular acidosis, Hashimoto's thyroiditis and Gougerot-Sjögren's syndrome] *Presse Med*. 2003 Sep 20;32(30):1410-2.
16. Bridoux F, Kyndt X, Abou-Ayache R, Mougénot B, Baillet S, Bauwens M, Lemaitre V, Goujon JM, Touchard G, Vanhille P. Proximal tubular dysfunction in primary Sjögren's syndrome: a clinicopathological study of 2 cases. *Clin Nephrol*. 2004 Jun;61(6):434-9.
17. Carminati G, Chena A, Orlando JM, Russo S, Salomón S, Carena JA. [Distal renal tubular acidosis with rhabdomyolysis as the presenting form in 4 pregnant women] *Nefrologia*. 2001 Mar-Apr;21(2):204-8.
18. Caroyer JM, Manto MU, Steinfeld SD. Severe sensory neuropathy responsive to infliximab in primary Sjögren's syndrome. *Neurology*. 2002 Oct 8;59(7):1113-4.
19. Chen WH, Yeh JH, Chiu HC. Plasmapheresis in the treatment of ataxic sensory neuropathy associated with Sjögren's syndrome. *Eur Neurol*. 2001;45(4):270-4.
20. Cheng CJ, Chiu JS, Chen CC, Lin SH. Unusual cause of hypokalemic paralysis in aged men: Sjögren syndrome. *South Med J*. 2005 Dec;98(12):1212-5.
21. Coppo P, Sibilia J, Maloisel F, Schlageter MH, Voyer AL, Gouilleux-Gruart V, Goetz J, Desablens B, Tribout B, Lassoued K. Primary Sjögren's syndrome associated agranulocytosis: a benign disorder? *Ann Rheum Dis*. 2003 May;62(5):476-8.
22. Cortez MS, Sturgill BC, Bolton WK. Membranoproliferative glomerulonephritis with primary Sjögren's syndrome. *Am J Kidney Dis*. 1995 Apr;25(4):632-6.
23. Crinquette C, De Seze J, Maurage CA, Launay D, Ferriby D, Delalande S, Hachulla E, Stojkovic T, Vermersch P. [Polymyositis and cranial neuropathy] *Rev Neurol (Paris)*. 2007 Nov;163(11):1075-81.
24. Crooks GW, Zweiman B. An unusual presentation of Sjögren's syndrome. *Clin Diagn Lab Immunol*. 1996 Jul;3(4):483-4.
25. Dalavanga YA, Voulgari PV, Georgiadis AN, Leontaridi C, Katsenos S, Vassiliou M, Drosos AA, Constantopoulos SH. Lymphocytic alveolitis: A surprising index of poor prognosis in patients with primary Sjögren's syndrome. *Rheumatol Int*. 2006 Jul;26(9):799-804. Epub 2005 Dec 13.
26. Dalvi V, Gonzalez EB, Lovett L. Lymphocytic interstitial pneumonitis (LIP) in Sjögren's syndrome: a case report and a review of the literature. *Clin Rheumatol*. 2007 Aug;26(8):1339-43. Epub 2006 Aug 5.

27. Dannhäuser D, Casonato A, Pietrogrande F, Pontara E, Bertomoro A, Zerbinati P, Girolami A. Acquired factor VIII:C inhibitor in a patient with Sjögren's syndrome: successful treatment with steroid and immunosuppressive therapy. *Acta Haematol.* 1994;91(2):73-6.
28. de Seze J, Delalande S, Fauchais AL, Hachulla E, Stojkovic T, Ferriby D, Hatron PY, Vermersch P. Myelopathies secondary to Sjögren's syndrome: treatment with monthly intravenous cyclophosphamide associated with corticosteroids. *J Rheumatol.* 2006 Apr;33(4):709-11.
29. De Silva BD, Plant W, Kemmett D. Subacute cutaneous lupus erythematosus and life-threatening hypokalaemic tetraparesis: a rare complication. *Br J Dermatol.* 2001 Mar;144(3):622-4.
30. Deheinzelin D, Capelozzi VL, Kairalla RA, Barbas Filho JV, Saldiva PH, de Carvalho CR. Interstitial lung disease in primary Sjögren's syndrome. Clinical-pathological evaluation and response to treatment. *Am J Respir Crit Care Med.* 1996 Sep;154(3 Pt 1):794-9.
31. Delalande S, de Seze J, Fauchais AL, Hachulla E, Stojkovic T, Ferriby D, Dubucquoi S, Pruvo JP, Vermersch P, Hatron PY. Neurologic manifestations in primary Sjögren syndrome: a study of 82 patients. *Medicine (Baltimore).* 2004 Sep;83(5):280-91.
32. Devauchelle-Pensec V, Pennec Y, Morvan J, Pers JO, Daridon C, Jousse-Joulin S, Roudaut A, Jamin C, Renaudineau Y, Roué IQ, Cochener B, Youinou P, Saraux A. Improvement of Sjögren's syndrome after two infusions of rituximab (anti-CD20). *Arthritis Rheum.* 2007 Mar 15;57(2):310-7.
33. Dimitrakov D, Pandeva S. A case of primary Sjögren's syndrome in combination with chronic mesangiocapillary glomerulonephritis and interstitial nephritis. *Folia Med (Plovdiv).* 1998;40(1):29-33.
34. Dussol B, Tsimaratos M, Bolla G, Harlé JR, Brunet P, Casanova P, Weiller PJ, Berland Y. [Crescentic glomerulonephritis and primary Gougerot-Sjögren syndrome] *Nephrologie.* 1994;15(4):295-8.
35. Elzbieta R, Elzbieta W, Dariusz G, Langfort R, Ptak J. [Lymphocytic interstitial pneumonia in primary Sjögren syndrome] *Pneumonol Alergol Pol.* 2005;73(3):277-80.
36. Font J, Ramos-Casals M, de la Red G, Pou A, Casanova A, García-Carrasco M, Cervera R, Molina JA, Valls J, Bové A, Ingelmo M, Graus F. Pure sensory neuropathy in primary Sjögren's syndrome. Longterm prospective followup and of the literature. *J Rheumatol.* 2003 Jul;30(7):1552-7.
37. Fujimoto T, Shiiki H, Takahi Y, Dohi K. Primary Sjögren's syndrome presenting as hypokalaemic periodic paralysis and respiratory arrest. *Clin Rheumatol.* 2001;20(5):365-8.
38. Gamrón 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(1):65-7.
39. Gardiner P, Ward C, Allison A, Ashcroft T, Simpson W, Walters H, Kelly C. Pleuropulmonary abnormalities in primary Sjögren's syndrome. *J Rheumatol.* 1993 May;20(5):831-7.
40. Gerraty RP, McKelvie PA, Byrne E. Aseptic meningoencephalitis in primary Sjögren's syndrome. Response to plasmapheresis and absence of CNS vasculitis at autopsy. *Acta Neurol Scand.* 1993 Oct;88(4):309-11.
41. Ghannouchi M, Bouajina E, Zeglaoui H, Slama KB, Ben Smida I, Sriha B, Bahri F,
42. Houman MH. [Segmental and focal glomerulonephritis in the course of primitive Gougerot-Sjögren syndrome] *Rev Med Interne.* 2006 Feb;27(2):156-7. Epub 2005 Oct 6.
43. Golan TD, Keren D, Elias N, Naschitz JE, Toubi E, Misselevich I, Yeshurun D. Severe reversible cardiomyopathy associated with systemic vasculitis in primary Sjögren's syndrome. *Lupus.* 1997;6(6):505-8.
44. Gøransson LG, Apeland T, Omdal R. [Hypokalemic pareses secondary to renal tubular acidosis] *Tidsskr Nor Laegeforen.* 2000 Jan 30;120(3):324-5.
45. Gorson KC, Natarajan N, Ropper AH, Weinstein R. Rituximab treatment in patients with IVIg-dependent immune polyneuropathy: a prospective pilot trial. *Muscle Nerve.* 2007 Jan;35(1):66-9.
46. Gottenberg JE, Guillevin L, Lambotte O, Combe B, Allanore Y, Cantagrel A, Larroche C, Soubrier M, Bouillet L, Dougados M, Fain O, Farge D, Kyndt X, Lortholary O, Masson C, Moura B, Remy P, Thomas T, Wendling D, Anaya JM, Sibilia J, Mariette X; Club Rhumatismes et Inflammation (CRI). Tolerance and short term efficacy of rituximab in 43 patients with systemic autoimmune diseases. *Ann Rheum Dis.* 2005 Jun;64(6):913-20. Epub 2004 Nov 18.
47. Goules A, Masouridi S, Tzioufas AG, Ioannidis JP, Skopouli FN, Moutsopoulos HM. Clinically significant and biopsy-documented renal involvement in primary Sjögren syndrome. *Medicine (Baltimore).* 2000 Jul;79(4):241-9.
48. Hachiya T, Hayasaka M, Honda T, Takeda M, Hayano T, Fujimoto K, Kubo K, Sekiguchi M, Hanyuuda M. [Two cases of primary Sjögren's syndrome with pulmonary involvement histopathological study of open-lung biopsy specimens] *Nihon Kyobu Shikkan Gakkai Zasshi.* 1996 Feb;34(2):204-9.
49. Hajjaj-Hassouni N, Guedira N, Lazrak N, Hassouni F, Filali A, Mansouri A, Balafrej L. Osteomalacia as a presenting manifestation of Sjögren's syndrome. *Rev Rhum Engl Ed.* 1995 Jul-Sep;62(7-8):529-32.
50. Harada T, Ohashi T, Miyagishi R, Fukuda H, Yoshida K, Tagawa Y, Matsuda H. Optic neuropathy and acute transverse myelopathy in primary Sjögren's syndrome. *Jpn J Ophthalmol.* 1995;39(2):162-5.
51. Harada K, Akai Y, Iwano M, Nakatani K, Nishino T, Fujimoto T, Shiiki H, Saito Y. Tubulointerstitial macrophage infiltration in a patient with hypokalemic nephropathy and primary Sjögren's syndrome. *Clin Nephrol.* 2005 Nov;64(5):387-90.
52. Hawley RJ, Hendricks WT. Treatment of Sjögren syndrome myelopathy with azathioprine and steroids. *Arch Neurol.* 2002 May;59(5):875; author reply 876.
53. Hayashi R, Yamashita N, Sugiyama E, Maruyama M, Matsui S, Yoshida Y, Arai N, Kobayashi M. [A case of primary Sjögren's syndrome with interstitial pneumonia showing bronchiolitis obliterans organizing pneumonia pattern and lymphofollicular formation] *Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi.* 2000 Nov;38(11):880-4.

54. Hermisson M, Klein R, Schmidt F, Weller M, Küker W. Myelopathy in primary Sjögren's syndrome: diagnostic and therapeutic aspects. *Acta Neurol Scand*. 2002 Jun; 105(6): 450-3.
55. Hernández JL, Rodrigo E, De Francisco AL, Val F, González-Macías J, Riancho JA. ANCA-associated pauci-immune crescentic glomerulonephritis complicating Sjögren's syndrome. *Nephrol Dial Transplant*. 1996 Nov; 11(11): 2313-5.
56. Hirata Y, Takizawa H, Okazaki H, Yoshida A, Ishii A, Kohno T, Nakajima J, Oka T, Ito K. [Interstitial pneumonia with Sjögren's syndrome: successful treatment with steroids and an immunosuppressant] *Nihon Kyobu Shikkan Gakkai Zasshi*. 1997 Mar; 35(3): 317-21.
57. Hirohata M, Yasukawa Y, Ishida C, Komai K, Yamada M. Reversible cortical lesions in primary Sjögren's syndrome presenting with meningoencephalitis as an initial manifestation. *J Neurol Sci*. 2005 May 15; 232(1-2): 111-3.
58. Ishida K, Uchiyama T, Mizusawa H. Recurrent aseptic meningitis: a new CSF complication of Sjögren's syndrome. *J Neurol*. 2007 Jun; 254(6): 806-7. Epub 2007 Apr 9.
59. Iwanaga N, Kamachi M, Fujikawa K, Aramaki T, Izumi Y, Arima K, Tamai M, Aratake K, Nakamura H, Origuchi T, Ida H, Kawakami A, Taguchi T, Eguchi K. Membranous glomerulonephritis and non-Hodgkin's lymphoma in a patient with primary Sjögren's syndrome. *Intern Med*. 2007; 46(4): 191-4. Epub 2007 Feb 15.
60. Jabbari B, Salardini A. Painful tonic/dystonic spasms in Sjögren's syndrome. *Mov Disord*. 1999 Sep; 14(5): 860-4.
61. Johnston SL, Dudley CR, Unsworth DJ, Lock RJ. Life-threatening acute pulmonary haemorrhage in primary Sjögren's syndrome with cryoglobulinaemia. *Scand J Rheumatol*. 2005 Sep-Oct; 34(5): 404-7.
62. Jovelić A, Stefanović D. [Distal renal tubular acidosis as a cause of osteomalacia in a patient with primary Sjögren's syndrome] *Vojnosanit Pregl*. 2005 Oct; 62(10): 769-73. Serbian.
63. Kadota J, Kusano S, Kawakami K, Morikawa T, Kohno S. Usual interstitial pneumonia associated with primary Sjögren's syndrome. *Chest*. 1995 Dec; 108(6): 1756-8.
64. Kamachi M, Migita K, Tominaga M, Ichinose Y, Nakamura H, Origuchi T, Urayama S, Hida A, Kawakami A, Kawabe Y, Taguchi T, Eguchi K. Sjögren's syndrome complicated by MPO-ANCA positive crescentic glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant*. 1999 Apr; 14(4): 1033-4.
65. Kaneko Y, Suwa A, Nakajima A, Ishii M, Aoki M, Tsutsumino M, Yamada T, Goto M, Uehara T, Tanaka K, Inada S. [A case of primary Sjögren's syndrome accompanied by transverse myelitis] *Ryumachi*. 1998 Aug; 38(4): 600-4.
66. Kanellopoulos P, Baltoyiannis C, Tzioufas AG. Primary Sjögren's syndrome associated with inclusion body myositis. *Rheumatology (Oxford)*. 2002 Apr; 41(4): 440-4.
67. Kashiwabara K, Kishi K, Narushima K, Nakamura H, Yagyu H, Kiguchi T, Syohda S, Kusama H, Matsuoka K. [Primary Sjögren's syndrome accompanied by pleural effusion] *Nihon Kyobu Shikkan Gakkai Zasshi*. 1995 Nov; 33(11): 1325-9.
68. Kastrop O, Maschke M, Diener HC. Pulse-cyclophosphamide in the treatment of ataxic sensory and cranial nerve neuropathy associated with Sjögren's syndrome. *Clin Neurol Neurosurg*. 2005 Aug; 107(5): 440-1. Epub 2004 Nov 10.
69. Kau CK, Hu JC, Lu LY, Tseng JC, Wang JS, Cheng HH. Primary Sjögren's syndrome complicated with cryoglobulinemic glomerulonephritis, myocarditis, and multi-organ involvement. *J Formos Med Assoc*. 2004 Sep; 103(9): 707-10.
70. Kawamoto S, Ichinose M, Ito Y, Takahashi H, Kawamura T, Hosoya T. [Interstitial pneumonia and nephritis with Sjögren's syndrome: successful treatment with corticosteroid therapy] *Nippon Jinzo Gakkai Shi*. 2005; 47(4): 451-7.
71. Kawashima M, Amano T, Morita Y, Yamamura M, Makino H. Hypokalemic paralysis and osteomalacia secondary to renal tubular acidosis in a case with primary Sjögren's syndrome. *Mod Rheumatol*. 2006; 16(1): 48-51.
72. Khan MA, Akhtar M, Taher SM. Membranoproliferative glomerulonephritis in a patient with primary Sjögren's syndrome. Report of a case with of the literature. *Am J Nephrol*. 1988; 8(3): 235-9.
73. Kizawa M, Mori K, Iijima M, Koike H, Hattori N, Sobue G. Intravenous immunoglobulin treatment in painful sensory neuropathy without sensory ataxia associated with Sjögren's syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2006 Aug; 77(8): 967-9.
74. Komatsu H, Hara S, Kikuchi M, Matsumoto M, Yamada K, Sato Y, Fujimoto S, Eto T. [Two cases of interstitial nephritis with primary Sjögren's syndrome successfully treated by steroid therapy] *Nippon Jinzo Gakkai Shi*. 2003; 45(4): 398-404.
75. Konttinen YT, Kinnunen E, von Bonsdorff M, Lillqvist P, Immonen I, Bergroth V, Segerberg-Konttinen M, Friman C. Acute transverse myelopathy successfully treated with plasmapheresis and prednisone in a patient with primary Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum*. 1987 Mar; 30(3): 339-44.
76. Kosugi E, Kikuchi Y, Shiina N, Tojo Y, Nagai Y, Kameyama M, Inokuchi T, Kawamura S, Isogai S. [A case of Sjögren's syndrome complicated by membranous nephropathy] *Nippon Jinzo Gakkai Shi*. 1996 Sep; 38(9): 413-6.
77. Lafaurie M, Dixmier A, Molina JM. Aseptic meningitis associated with intravenous administration of dexchlorpheniramine. *Ann Med Interne (Paris)*. 2003 May; 154(3): 179-80.
78. Lambert M, Hebbar M, Viget N, Hatron PY, Hachulla E, Devulder B. [Bronchiolitis obliterans with organized pneumonia: a rare complication of primary Gougerot-Sjögren syndrome] *Rev Med Interne*. 2000 Jan; 21(1): 74-7.
79. Lancina Martín JA, Novás Castro S, Rodríguez-Rivera García J, Blanco Díez A, Fernández Rosado E, González Martín M. [Multiple urinary lithiasis and nephrocalcinosis secondary to primary Sjögren syndrome] *Actas Urol Esp*. 2002 Mar; 26(3): 235-8.

80. Laraki R, Chauveau D, Noel LH, Hermine O. [Membranous glomerulonephritis during primary Gougerot-Sjögren syndrome] *Presse Med.* 2005 Sep 10; 34(15):1069-72.
81. Léone J, Pennafort JL, Hamon R, Cleenewerck N, Vallerand H, Détrée F, Eschard JP, Etienne JC. [Pulmonary manifestations of primary Gougerot-Sjögren syndrome. Apropos of 8 cases in a series of 35 patients] *Rev Med Interne.* 1996; 17(4):291-9.
82. Levy Y, Uziel Y, Zandman GG, Amital H, Sherer Y, Langevitz P, Goldman B, Shoenfeld Y. Intravenous immunoglobulins in peripheral neuropathy associated with vasculitis. *Ann Rheum Dis.* 2003 Dec; 62(12):1221-3.
83. Li JY, Lai PH, Lam HC, Lu LY, Cheng HH, Lee JK, Lo YK. Hypertrophic cranial pachymeningitis and lymphocytic hypophysitis in Sjögren's syndrome. *Neurology.* 1999 Jan 15; 52(2):420-3.
84. Lindström FD, Skogh T, Lundström IM. alpha(1) Antitrypsin deficiency in a patient with systemic vasculitis and primary Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis.* 2002 Oct; 61(10):945-6.
85. Logan JL, Ahmed J. Critical hypokalemic renal tubular acidosis due to Sjögren's syndrome: association with the purported immune stimulant echinacea. *Clin Rheumatol.* 2003 May; 22(2):158-9.
86. Lyu RK, Chen ST, Tang LM, Chen TC. Acute transverse myelopathy and cutaneous vasculopathy in primary Sjögren's syndrome. *Eur Neurol.* 1995; 35(6):359-62.
87. Manabe Y, Sasaki C, Warita H, Hayashi T, Shiro Y, Sakai K, Kashihara K, Abe K. Sjögren's syndrome with acute transverse myelopathy as the initial manifestation. *J Neurol Sci.* 2000 Jun 15; 176(2):158-61.
88. Martínez-Salio A, Penas M, Porta-Etessam J, Lizasoain M. [Autoimmune meningitis simulating bacterial meningitis] *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2002 Dec; 20(10):535-6.
89. Maruyama K, Oya Y, Shigeto H, Ogawa M, Kawai M. [Spontaneous improvement of subacute exacerbation in a case of sensory ataxic neuropathy associated with Sjögren's syndrome] *Rinsho Shinkeigaku.* 2001 Sep; 41(9):617-20.
90. Matteson EL, Ike RW. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia and Sjögren's syndrome. *J Rheumatol.* 1990 May; 17(5):676-9.
91. Merrin P, Williams IA. Meningitis associated with sulphasalazine in a patient with Sjögren's syndrome and polyarthritis. *Ann Rheum Dis.* 1991 Sep; 50(9):645-6.
92. Mitsushima H, Kawazoe K, Takahashi A, Oishi K, Nagatake T. [Secondary bronchiolitis obliterans organizing pneumonia with primary Sjögren's syndrome, resulting in acute respiratory distress syndrome: a case report] *Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi.* 2004 Mar; 42(3):261-5.
93. Mon C, Sánchez Hernández R, Fernández Reyes MJ, Estébanez C, Ortiz M, Alvarez-Ude F, Mampaso F. [Minimal-change disease with mesangial IgA deposits associated with Sjögren syndrome] *Nefrologia.* 2002; 22(4):386-9.
94. Monte Neto JT, Sesso R, Kirsztajn GM, Da Silva LC, De Carvalho AB, Pereira AB. Osteomalacia secondary to renal tubular acidosis in a patient with primary Sjögren's syndrome. *Clin Exp Rheumatol.* 1991 Nov-Dec; 9(6):625-7.
95. Mori K, Iijima M, Koike H, Hattori N, Tanaka F, Watanabe H, Katsuno M, Fujita A, Aiba I, Ogata A, Saito T, Asakura K, Yoshida M, Hirayama M, Sobue G. The wide spectrum of clinical manifestations in Sjögren's syndrome-associated neuropathy. *Brain.* 2005 Nov; 128(Pt 11):2518-34. Epub 2005 Jul 27.
96. Moutaouakil F, El Moutawakkil B, El Otmani H, Gam I, Rafai MA, Slassi I. [Aseptic meningoencephalitis in primary Gougerot-Sjögren's syndrome] *Rev Neurol (Paris).* 2005 Dec; 161(12 Pt 1):1225-7.
97. Mukai M, Shibata T, Honda H, Furuta E, Kitazawa K, Sugisaki T. [A case of Sjögren's syndrome presenting with hypokalemic myopathy due to renal tubular acidosis] *Nippon Jinzo Gakkai Shi.* 2001; 43(2):69-75.
98. Muto S, Asano Y, Okazaki H, Kano S. Renal potassium wasting in distal renal tubular acidosis: role of aldosterone. *Intern Med.* 1992 Aug; 31(8):1047-51.
99. Mutsukura K, Nakamura H, Iwanaga N, Ida H, Kawakami A, Origuchi T, Furuyama M, Eguchi K. Successful treatment of a patient with primary Sjögren's syndrome complicated with pericarditis during pregnancy. *Intern Med.* 2007; 46(14):1143-7. Epub 2007 Jul 17.
100. Neau D, Vatan R, Monlun E, Deminière C, Potaux L, Longy-Boursier M, Bras ML. [Hypokalemic quadripareisis disclosing distal tubular acidosis in primary Gougerot-Sjögren syndrome] *Rev Med Interne.* 1996; 17(12):1039-40.
101. Niemelä RK, Hakala M. Primary Sjögren's syndrome with severe central nervous system disease. *Semin Arthritis Rheum.* 1999 Aug; 29(1):4-13.
102. Nishida H, Tanaka Y, Yasuda S, Yamada M. [A case of primary Sjögren's syndrome presenting with aseptic meningoencephalitis associated with sarcoidosis] *No To Shinkei.* 1999 Apr; 51(4):349-52.
103. Noguchi Y, Tsuchiyama T, Matsumoto T, Fujigasaki H, Inaba A, Yokota T, Kanda T, Mizusawa H. [Two distinct types of neuropathy associated with Sjögren's syndrome developed in one patient. The importance of the selection of an appropriate therapeutic regimen] *Rinsho Shinkeigaku.* 2003 Sep; 43(9):539-43.
104. Ogasawara H, Sekiya M, Murashima A, Hishikawa T, Tokano Y, Sekigawa I, Iida N, Hashimoto H, Hirose S. Very low-dose cyclosporin treatment of steroid-resistant interstitial pneumonitis associated with Sjögren's syndrome. *Clin Rheumatol.* 1998; 17(2):160-2.
105. Ogihara T, Nakatani A, Ito H, Irokawa M, Ban S, Takahashi A, Nishinarita M, Oka Y. Sjögren's syndrome with pleural effusion. *Intern Med.* 1995 Aug; 34(8):811-4.
106. Ohtani H, Imai H, Kodama T, Hamai K, Komatsuda A, Wakui H, Miura AB. Severe hypokalaemia and respiratory arrest due to renal tubular acidosis in a patient with Sjögren syndrome. *Nephrol Dial Transplant.* 1999 Sep; 14(9):2201-3.

107. Osawa H, Yamabe H, Seino S, Fukushi K, Miyata M, Inuma H, Kaizuka M, Tamura N, Tsunoda S, Baba Y, Shirato K, Onodera K, Hanada K. A case of Sjögren's syndrome associated with Sweet's syndrome. *Clin Rheumatol*. 1997 Jan; 16(1):101-5.
108. Peña-Sagredo JL, Miró J, Aguayo F, Alvarez C, Berciano J. [Primary Sjogren syndrome with involvement of the nervous system. Description of 4 cases] *Neurologia*. 1993 Aug-Sep; 8(7):231-4.
109. Poglio F, Mongini T, Cocito D. Sensory ataxic neuropathy and esophageal achalasia in a patient with Sjogren's syndrome. *Muscle Nerve*. 2007 Apr; 35(4):532-5.
110. Pou Serradell A, Viñas Gaya J. [3 cases of rare peripheral neuropathies associated with primary Gougerot-Sjögren syndrome] *Rev Neurol (Paris)*. 1993; 149(8-9):481-4. .
111. Pournaras JA, Vaudaux JD, Borruat FX. Bilateral sequential optic neuropathy as the initial manifestation of Sjögren syndrome. *Klin Monatsbl Augenheilkd*. 2007 Apr; 224(4): 337-9.
112. Quartuccio L, Ferraccioli GF, De Vita S. Transverse myelitis in primary Sjögren's syndrome: usefulness of low-dose oral cyclophosphamide rather than pulse therapy. *Scand J Rheumatol*. 2006 Sep-Oct; 35(5): 409-10.
113. Rapoport P, Merle H, Smadja D, Gerard M, Alliot E. [Bilateral optic neuropathy disclosing primary Gougerot-Sjögren syndrome] *J Fr Ophtalmol*. 1997; 20(10): 767-70. .
114. Reddy KS, Jha V, Nada R, Kohli HS, Sud K, Gupta KL, Sakhujia V. Respiratory paralysis in Sjogren syndrome with normal renal function. *Natl Med J India*. 2003 Sep-Oct; 16(5):253-4.
115. Ring T, Kallenbach M, Praetorius J, Nielsen S, Melgaard B. Successful treatment of a patient with primary Sjögren's syndrome with Rituximab. *Clin Rheumatol*. 2006 Nov; 25(6):891-4. Epub 2005 Nov 8.
116. Rodriguez MA, Tapanes FJ, Stekman IL, Pinto JA, Camejo O, Abadi I. Auricular chondritis and diffuse proliferative glomerulonephritis in primary Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis*. 1989 Aug; 48(8): 683-5.
117. Rossi R, Valeria Saggi M. Subacute aseptic meningitis as neurological manifestation of primary Sjögren's syndrome. *Clin Neurol Neurosurg*. 2006 Oct; 108(7):688-91. Epub 2005 Jul 28.
118. Rutan G, Martinez AJ, Fieshko JT, Van Thiel DH. Primary biliary cirrhosis, Sjogren's syndrome, and transverse myelitis. *Gastroenterology*. 1986 Jan; 90(1):206-10.
119. Saeki Y, Ohshima S, Ishida T, Shima Y, Umeshita-Sasai M, Nishioka K, Yamaguchi N, Suemura M. Remission of the renal involvement in a patient with primary Sjögren's syndrome (SS) after pulse high-dose corticosteroid infusion therapy. *Clin Rheumatol*. 2001; 20(3):225-8.
120. Sailler L, Madaule S, Astudillo L, Carel C, Pugno G, Milliotto O, Arlet P. [Painful thoracic neuropathy disclosing Sjögren's syndrome: first report] *Rev Med Interne*. 2007 Mar; 28(3):191-3. Epub 2006 Dec 8.
121. Sais J, Admella C, Fantova MJ, Montero JC. Lymphocytic autoimmune hidradenitis, cutaneous leucocytoclastic vasculitis and primary Sjögren's syndrome. *Br J Dermatol*. 1998 Dec; 139(6): 1073-6.
122. Sakamoto O, Saita N, Ando M, Kohroggi H, Suga M, Ando M. Two cases of Sjögren's syndrome with multiple bullae. *Intern Med*. 2002 Feb; 41(2): 124-8.
123. Sakamoto W, Kawashima H, Nishijima T, Yamamoto K, Kishimoto T, Maekawa M. [A case of nephrocalcinosis due to Sjögren syndrome associated with renal tubular acidosis] *Hinyokika Kyo*. 1987 Jul; 33(7): 1105-9.
124. Saoud B, Bahiri R, Benbouazza K, Bzami F, Guedira N, Hajjaj-Hassouni N. Osteomalacia revealing Sjogren's syndrome. *Joint Bone Spine*. 2005 Dec; 72(6):594-5. Epub 2005 Apr 12.
125. Seror R, Sordet C, Guillevin L, Hachulla E, Masson C, Ittah M, Candon S, Le Guern V, Aouba A, Sibilia J, Gottenberg JE, Mariette X. Tolerance and efficacy of rituximab and changes in serum B cell biomarkers in patients with systemic complications of primary Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis*. 2007 Mar; 66(3):351-7. Epub 2006 Sep 1.
126. Sève P, Gachon E, Petiot P, Stankovic K, Charhon A, Broussolle C. Successful treatment with rituximab in a patient with mental nerve neuropathy in primary Sjögren's syndrome. *Rheumatol Int*. 2007 Dec; 28(2): 175-177. Epub 2007 Jul 20.
127. Shimoyama M, Ohtahara A, Okamura T, Watanabe M, Fujimoto Y, Teshima S, Takeda S, Hisatome I, Shigamasa C. Isolated autonomic cardiovascular neuropathy in a patient with primary Sjögren syndrome: a case of successful treatment with glucocorticoid. *Am J Med Sci*. 2002 Sep; 324(3): 170-2.
128. Soy M, Pamuk ON, Gerenli M, Celik Y. A primary Sjögren's syndrome patient with distal renal tubular acidosis, who presented with symptoms of hypokalemic periodic paralysis: Report of a case study and of the literature. *Rheumatol Int*. 2005 Nov; 26(1):86-9. Epub 2005 Feb 3.
129. Stanescu D, Bodaghi B, Huong DL, Milea D, Goulet-Salmon B, Piette JC, LeHoang P. Pseudotumor cerebri associated with Sjögren's syndrome. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2003 Apr; 41(4):339-42. Epub 2003 Mar 15.
130. Sugiyama M, Sekigawa I, Tokano Y, Iida N, Hashimoto H, Hirose S. Effective treatment of autoimmune diseases with extremely low dose cyclosporine. *Nihon Rinsho Meneki Gakkai Kaishi*. 1998 Feb; 21(1): 20-8.
131. Suzuki H, Hickling P, Lyons CB. A case of primary Sjögren's syndrome, complicated by cryoglobulinaemic glomerulonephritis, pericardial and pleural effusions. *Br J Rheumatol*. 1996 Jan; 35(1): 72-5.
132. Taguchi Y, Takashima S, Dougu N, Tanaka K. [Two cases of myelitis associated with Sjögren syndrome without xerosis: characteristic MRI findings] *No To Shinkei*. 2006 Aug; 58(8): 701-7.
133. Taguchi T, Matsubara S, Miyamoto K, Mizutani T, Hayashi H, Arakaki R, Hayashi [A case of sensory ataxic neuropathy and polymyositis of perivascular type associated with Sjögren's syndrome] *No To Shinkei*. 2004 Oct; 56(10): 877-80.

134. Takahashi T, Satoh M, Satoh H. Unilateral acute exacerbation of pulmonary fibrosis in association with Sjögren's syndrome. *Intern Med.* 1996 Oct; 35(10):811-4.
135. Takeda T, Sakai I, Taneichi K, Shibaki H. [A case of Sjögren's syndrome with lymphocytic interstitial pneumonia] *Ryumachi.* 1996 Jun; 36(3):565-9.
136. Tatsukawa H, Nagano S, Umeno Y, Oribe M. [A case of primary Sjögren's syndrome with severe pulmonary hypertension and glomerular damage] *Ryumachi.* 2003 Jun; 43(3):564-8.
137. Tatsumi H, Tatenos S, Hiki Y, Shigematsu H, Kobayashi Y. Crescentic glomerulonephritis associated with membranous nephropathy in a case with primary Sjögren's syndrome. *Nephrol Dial Transplant.* 1998 Oct; 13(10):2624-7.
138. Teshigawara K, Kakizaki S, Horiya M, Kikuchi Y, Hashida T, Tomizawa Y, Sohara N, Sato K, Takagi H, Matsuzaki S, Mori M. Primary Sjögren's syndrome complicated by bilateral pleural effusion. *Respirology.* 2008 Jan; 13(1):155-8.
139. Tholl U, Hartung K, Helmchen U, Anlauf M. [Primary Sjögren's syndrome and glomerulonephritis] *Dtsch Med Wochenschr.* 1998 Dec 18; 123(51-52):1541-6.
140. Touma Z, Sayad J, Arayssi T. Successful treatment of Sjögren's syndrome with rituximab. *Scand J Rheumatol.* 2006 Jul-Aug; 35(4):323-5.
141. Tristano AG. A case of Sjögren's syndrome with acute transverse myelitis and polyneuropathy in a patient free of sicca symptoms. *Clin Rheumatol.* 2006 Feb; 25(1):113-4. Epub 2005 Jun 25.
142. Trojet S, Loukil I, El Afrit MA, Mazlout H, Lamoum M, Kraiem A. [Bilateral optic neuropathy in a case of primary Gougerot Sjögren's syndrome] *J Fr Ophtalmol.* 2003 Nov; 26(9):972-5.
143. Usui Y, Kimura Y, Miura H, Kodaira Y, Takayama S, Nakayama M, Kataoka N. A case of bronchiolitis obliterans organizing pneumonia associated with primary Sjögren's syndrome who died of superimposed diffuse alveolar damage. *Respiration.* 1992;59(2):122-4.
144. Usui K, Anzai C, Sano K, Kumazaki S, Ishihara T. [Primary Sjögren's syndrome with pulmonary hypertension] *Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi.* 1998 May; 36(5):478-81.
145. van Daele PL, Zanen AL, de Ronde W, de Vries-Sluijs TE, Hayes DP. [Severe hypokalemia with paralysis in a patient with distal renal tubular acidosis as an initial expression of Sjögren's syndrome] *Ned Tijdschr Geneesk.* 2002 Feb 2; 146(5):218-21.
146. van Woerkom JM, Kruize AA, Geenen R, van Roon EN, Goldschmeding R, Verstappen SM, van Roon JA, Bijlsma JW. Safety and efficacy of leflunomide in primary Sjögren's syndrome: a phase II pilot study. *Ann Rheum Dis.* 2007 Aug; 66(8):1026-32. Epub 2007 Jan 12.
147. Vermersch P, Dufourd-Delalande S, Defoort-Dhellemmes S, Stojkovic T, Launay D, de Seze J. [Tonic pupils in Sjögren's syndrome] *Rev Neurol (Paris).* 2005 Oct; 161(10):963-6.
148. Vincent TL, Richardson MP, Mackworth-Young CG, Hawke SH, Venables PJ. Sjögren's syndrome-associated myelopathy: response to immunosuppressive treatment. *Am J Med.* 2003 Feb 1; 114(2):145-8.
149. Visser LH, Koudstaal PJ, van de Merwe JP. Hemiparkinsonism in a patient with primary Sjögren's syndrome. A case report and a review of the literature. *Clin Neurol Neurosurg.* 1993 Jun; 95(2):141-5.
150. Willeke P, Schlüter B, Becker H, Schotte H, Domschke W, Gaubitz M. Mycophenolate sodium treatment in patients with primary Sjögren syndrome: a pilot trial. *Arthritis Res Ther.* 2007;9(6):R115.
151. Williams CS, Butler E, Román GC. Treatment of myelopathy in Sjögren syndrome with a combination of prednisone and cyclophosphamide. *Arch Neurol.* 2001 May; 58(5):815-9.
152. Wright RA, O'Duffy JD, Rodriguez M. Improvement of myelopathy in Sjögren's syndrome with chlorambucil and prednisone therapy. *Neurology.* 1999 Jan 15; 52(2):386-8.
153. Yamada S, Mori K, Matsuo K, Inukai A, Kawagashira Y, Sobue G. Interferon alfa treatment for Sjögren's syndrome associated neuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2005 Apr; 76(4):576-8.