



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE POSGRADO  
INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y  
NUTRICIÓN SALVADOR ZUBIRÁN**

**GAMAPATÍA MONOCLONAL EN PACIENTES CON SÍNDROME DE SJÖGREN**

**TESIS  
QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE:  
ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA**

**PRESENTA:  
MARTÍN VALDEZ LÓPEZ**

**TUTORES:  
ANA BARRERA VARGAS  
MÉDICA INTERNISTA Y SUBESPECIALISTA EN REUMATOLOGÍA.  
MAESTRÍA EN CIENCIAS MÉDICAS  
MÉDICO ADSCRITO DE REUMATOLOGÍA EN EL INSTITUTO NACIONAL DE  
CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN SALVADOR ZUBIRÁN**

**FRANCISCO JAVIER MERAYO CHALICO  
MÉDICO INTERNISTA Y SUBESPECIALISTA EN REUMATOLOGÍA.  
MAESTRÍA EN CIENCIAS MÉDICAS  
MÉDICO ADSCRITO DE REUMATOLOGÍA EN EL INSTITUTO NACIONAL DE  
CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN SALVADOR ZUBIRÁN**

**CIUDAD UNIVERSITARIA, CD. MX. AGOSTO 2023**



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

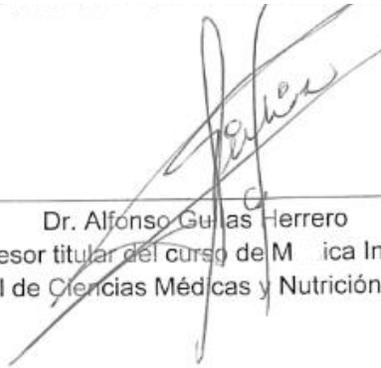
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

TITULO DE LA TESIS:  
"GAMAPATÍA MONOCLONAL EN PACIENTES CON SÍNDROME DE SJÖGREN"



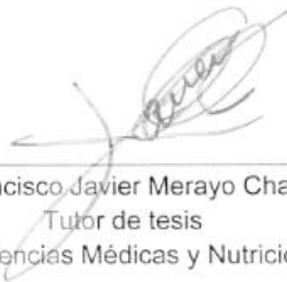
---

ASESOR/TUTOR:  
Ana Barrera Vargas  
Médica Internista y subespecialista en Reumatología.  
Maestría en Ciencias Médicas  
Médico adscrito de Reumatología en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y  
Nutrición Salvador Zubirán



---

Dr. Alfonso Gulas Herrero  
Profesor titular del curso de Medicina Interna  
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán



---

Dr. Francisco Javier Merayo Chalico  
Tutor de tesis  
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán



---

Martín Valdez López  
Residente de Medicina Interna  
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

## Índice

1.Marco teórico y antecedentes	4
2.Planteamiento del problema	7
3.Justificación	8
4.Objetivos	9
5. Metodología	9
6. Comité de ética	14
7. Resultados	14
8. Discusión	21
9. Conclusión	26
10. Bibliografía	28

## 1. Marco teórico y antecedentes

El síndrome de Sjögren (SS) es una enfermedad autoinmune sistémica que afecta principalmente las glándulas exocrinas, resultando clásicamente en xeroftalmia y xerostomía, también denominado síndrome *sicca*. Además de estas manifestaciones clásicas, la afectación glandular puede causar resequedad en nariz, tracto respiratorio superior, orofaringe y vagina (1). En estudios histopatológicos se describe clásicamente la infiltración linfocítica de las glándulas exocrinas (2). A nivel extraglandular se pueden presentar manifestaciones sistémicas, como fiebre, pérdida de peso, y fatiga; o manifestaciones órgano específicas, como afectación articular, pulmonar, neurológica y hematológica, entre otras (1). Además de esto, la enfermedad puede asociarse con varios hallazgos en los estudios de laboratorio, incluyendo hipocomplementemia, la presencia de autoanticuerpos o crioglobulinas (3). El SS puede ser primario, o coexistir con otras enfermedades autoinmunes sistémicas, tales como artritis reumatoide o lupus eritematoso generalizado (4). El SS también se asocia con un riesgo aumentado de presentar neoplasias hematológicas, en particular con linfoma no Hodgkin (5).

El riesgo aumentado de desarrollar neoplasias hematológicas en pacientes con SS se ha explicado por distintos mecanismos patogénicos. En primer lugar, en el desarrollo del SS un estímulo nocivo lleva a la apoptosis de células salivales, causando la expresión de autoantígenos como SSA y SSB (6). Posteriormente, existe una estimulación aumentada en contra de los autoantígenos, favorecida por alteraciones en los factores estimulantes de células B (7) y una mayor expresión de células CD19+ (8), lo cual resulta en producción de autoanticuerpos, disfunción de células dendríticas y activación de

células T. Estas alteraciones dan como resultado la formación de centros germinales en la glándula salival afectada, en donde se favorece la estimulación crónica de múltiples clonas de células B (9) o la selección de una clona específica de estas células (10) (11). La proliferación de múltiples clonas se puede evidenciar con la elevación de globulinas séricas por la producción aumentada de distintos isotipos de inmunoglobulinas, denominado también como gamapatía policlonal (12). Hasta el 50% de los pacientes con SS tienen evidencia de hiperglobulinemia en suero (13). Por otro lado, la selección de una clona, asociada con la producción anormal de un único isotipo de inmunoglobulina, se denomina gamapatía monoclonal o proteína monoclonal. Esta última puede presentarse en enfermedades benignas como la gamapatía monoclonal de significado incierto, o en enfermedades hematológicas malignas como el mieloma múltiple, el mieloma múltiple quiescente, la macroglobulinemia de Waldenström, plasmocitoma y linfoma (14).

La presencia de proteínas monoclonales en pacientes con SS se describió inicialmente en 1986. Se identificaron cadenas ligeras monoclonales en la orina de los pacientes y se propuso que éstas podrían utilizarse como un método de escrutinio para detectar la presencia de linfoma. Cabe destacar que en dicho trabajo también se menciona que en un paciente la presencia de proteínas monoclonales se asoció con una exacerbación en la actividad de la enfermedad y no con la presencia de malignidad (15). Una descripción más detallada de las características clínicas y las asociaciones con neoplasias hematológicas en los pacientes con inmunoglobulinas monoclonales fue publicada por el grupo de investigadores liderado por Brito-Zeron en 2005 (16). En este artículo se

reportó una prevalencia de gamapatías monoclonales del 18% en pacientes con SS a quienes se le realizó una electroforesis al azar. De los pacientes que presentaron inmunoglobulinas monoclonales, el 12% presentó alguna neoplasia hematológica. Además de esto, se describió una mayor actividad de la enfermedad en estos pacientes, con una mayor frecuencia de afectación pulmonar, anemia, elevación de la velocidad de sedimentación globular y crioglobulinas. En una publicación de 2012, Brito-Zerón describe que un 22% de los pacientes con SS a los que se les realizó electroforesis de manera aleatoria presentaron gamapatía monoclonal, mientras que 52% de los que tenían coinfección con hepatitis C tenían un patrón monoclonal. De manera similar al estudio previo (16), se describió una mayor actividad de la enfermedad en los pacientes con pico monoclonal. Esto debido a la mayor prevalencia de afectación glandular, neurológica y vasculitis. Los pacientes con pico monoclonal también presentaron mayores niveles de gammaglobulinas, mayor velocidad de sedimentación globular, mayor prevalencia de factor reumatoide, niveles menores de C3 y C4, y mayor prevalencia de crioglobulinas. En este estudio hubo significativamente más riesgo de malignidad, con un 17% de neoplasias hematológicas en pacientes con patrón monoclonal, en comparación con 5% en aquellos sin gamapatía monoclonal (17).

La gamapatía monoclonal también se ha observado en otras enfermedades autoinmunes como artritis reumatoide, lupus eritematoso generalizado, miopatías inflamatorias, espondiloartritis y vasculitis (18). La presencia de gamapatía monoclonal en pacientes con enfermedades autoinmunes sistémicas se ha asociado con algunos marcadores de actividad más elevados, incluyendo la elevación persistente de la velocidad de

sedimentación globular y proteína C reactiva, mayor positividad del factor reumatoide e inversión de la relación albúmina/globulina (18). Los pacientes con gamapatía monoclonal y enfermedades autoinmune, en comparación con pacientes sin esta comorbilidad, tienen hasta el doble de riesgo de progresar a una enfermedad maligna asociada (19).

Aunque exista plausibilidad biológica que explica el riesgo aumentado de picos monoclonales y malignidad en pacientes con enfermedades autoinmunes, puede que esta asociación sea simplemente un sesgo de selección. Esto fue sugerido por un estudio prospectivo donde se tamizó a 75,422 individuos de la población general con electroforesis de proteínas de manera aleatoria. El estudio concluyó que no existe mayor riesgo de presentar picos monoclonales en pacientes con enfermedades autoinmunes. Sin embargo, los pacientes con gamapatía monoclonal diagnosticados por manifestaciones clínicas sí presentaron un mayor riesgo de tener enfermedades autoinmunes (20).

## **2. Planteamiento del problema**

Existen pocos estudios enfocados en las manifestaciones clínicas de la gamapatía monoclonal de pacientes con SS, y ninguno de estos ha sido realizado en población latina. Debido a que las enfermedades autoinmunes pueden tener diferencias importantes tanto en prevalencia, como en manifestaciones clínicas según la raza de los pacientes (21), no es posible asegurar que las características descritas en poblaciones caucásicas sean extrapolables a nuestra población.

## **Pregunta de investigación**

¿Los pacientes con síndrome de Sjögren y gamapatía monoclonal tienen características clínicas distintas en comparación con los pacientes con gamapatía policlonal?

### **3. Justificación**

Actualmente no existen estudios que hayan descrito las características clínicas de los pacientes con SS y gamapatía monoclonal, evaluando las diferencias con los pacientes sin gamapatía monoclonal. Asimismo, no hay información que evalúe la asociación entre otras enfermedades autoinmunes sistémicas, como el lupus eritematoso generalizado o la artritis reumatoide, y las gamapatías monoclonales en población mexicana.

Hasta un 12% de los pacientes con SS presenta gamapatía monoclonal (16). Por tal motivo, un estudio que describa las características clínicas y el riesgo de complicaciones de estos pacientes puede ayudarnos a guiar el seguimiento y tratamiento en un este grupo de pacientes.

### **Hipótesis**

Hipótesis nula: Los pacientes con SS y presencia de gamapatía monoclonal tendrán la misma actividad de la enfermedad evaluada por marcadores clínicos y serológicos que aquéllos con gamapatía policlonal. Las neoplasias hematológicas serán igual de prevalentes que en pacientes sin gamapatía monoclonal.

Hipótesis alterna: Los pacientes con SS y presencia de gamapatía monoclonal tendrán mayores indicadores de actividad de la enfermedad, tanto a nivel clínico como serológico que aquéllos con gamapatía policlonal. Sumado a esto, el diagnóstico de alguna neoplasia hematológica será más frecuente en pacientes con gamapatía monoclonal.

#### **4. Objetivos**

Objetivo principal: describir las características clínicas de los pacientes con SS y gamapatía monoclonal en comparación con los pacientes con gamapatía policlonal.

Objetivos secundarios:

Comparar las características clínicas de los pacientes con enfermedades autoinmunes sistémicas (ej. lupus eritematoso generalizado y artritis reumatoide) y gamapatía monoclonal con los que tienen gamapatía policlonal.

#### **5. Metodología**

Se realizó un estudio retrospectivo, en donde se incluyeron pacientes con el diagnóstico de SS, lupus eritematoso generalizado, y artritis reumatoide, que contaban con electroforesis de proteínas séricas solicitada por cualquier motivo e interpretada por algún especialista en hematología, pertenecientes al Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán” desde 2013 hasta diciembre 2022.

Se obtuvieron datos del expediente clínico que incluían variables demográficas, actividad de la enfermedad, tratamiento utilizado (inmunosupresor y no inmunosupresor) y

comorbilidades, entre otros datos relevantes. Los datos recolectados fueron analizados para evaluar las manifestaciones clínicas y laboratoriales en estos pacientes. Se recolectaron datos sobre cualquier diagnóstico hematológico que pudiera asociarse con gamapatía monoclonal.

Debido a que no se conoce la prevalencia de la gamapatía monoclonal en este grupo de pacientes, se realizó un muestreo por conveniencia, incluyendo a todos los pacientes que cumplieran con los criterios de inclusión.

#### **Criterios de inclusión:**

- Para el análisis primario se incluyeron pacientes que cumplieron con los criterios de clasificación para SS (22), ya sea primario, o en asociación con lupus eritematoso generalizado, esclerosis sistémica o artritis reumatoide según los criterios de clasificación respectivos (23)(24)(25).
- En el análisis secundario se incluyó a los pacientes con electroforesis y otro diagnóstico de enfermedad autoinmune reumatológica.
- Pacientes de  $\geq 18$  años, con una electroforesis de proteínas séricas interpretada por un hematólogo
- 

#### **Criterios de exclusión:**

- Pacientes con neoplasias hematológicas previo a la inclusión
- Pacientes con síndromes de sobreposición distintos a los mencionados en los criterios de inclusión.

**Variables independientes:**

Patrón de electroforesis de proteínas en suero: Cualitativo dicotómico. Policlonal o monoclonal.

**Variables dependientes:**

- Sexo de los pacientes: cualitativa dicotómica. Hombre o mujer
- Edad al momento de la electroforesis: Cuantitativa
- Diagnóstico reumatológico al momento de la electroforesis: cualitativa, incluyendo síndrome de Sjögren primario o secundario, lupus eritematoso generalizado, esclerosis sistémica o artritis reumatoide
- Comorbilidades al momento de la electroforesis; cualitativa, incluyendo cualquier diagnóstico documentado en el expediente clínico: hipertensión arterial sistémica, osteoporosis/osteopenia, hipotiroidismo, enfermedad pulmonar intersticial, cirrosis hepática, dislipidemia, enfermedad renal crónica, trastorno depresivo mayor, insuficiencia cardíaca, diabetes tipo 2, tuberculosis, fibrilación auricular, esteatosis hepática, trastorno de ansiedad generalizada, prediabetes, polineuropatía desmielinizante crónica inflamatoria y miomatosis uterina
- Diagnóstico hematológico relacionado con la presencia de gamapatía monoclonal desde la electroforesis hasta el último seguimiento: cualitativo, incluyendo mieloma múltiple, linfoma, macroglobulinemia de Waldenström, enfermedad de Castleman, síndrome mielodisplásico, y síndrome hipereosinofílico.
- Albúmina sérica: cuantitativa

- Proteína C reactiva ultrasensible: cuantitativa. Posteriormente fue dicotomizada como elevada, si se encontraba un valor mayor a 1 mg/dL, o normal si era menor
- Velocidad de sedimentación globular: cuantitativa. Posteriormente fue dicotomizada como elevada, si se encontraba un valor mayor a 30 mm/h, o normal si era menor
- Factor reumatoide: cualitativo dicotómico
- Calcio sérico: cuantitativa. Posteriormente fue dicotomizada como elevado, si se encontraba un valor mayor a 10.3 mg/dL, o normal si era menor
- Creatinina sérica: cuantitativa. Posteriormente fue dicotomizada como elevado, si se encontraba un valor mayor a 1.2 mg/dL, o normal si era menor
- Globulinas séricas: cuantitativa. Posteriormente fue dicotomizada como elevado, si se encontraba un valor mayor a 3.7 mg/dL, o normal si era menor
- Hemoglobina: cuantitativa. Posteriormente fue dicotomizada como anemia, si se encontraba un valor menor a 12 mg/dL, o normal si era mayor
- Leucocitos: cuantitativa
- Linfocitos: cuantitativa
- Plaquetas: cuantitativa. Posteriormente fue dicotomizada como trombocitopenia, si se encontraba un valor menor a 150,000 células/ $\mu$ L, o normal si era igual o mayor
- Anticuerpos antinucleares: cualitativa dicotómica
- Anticuerpos anti péptidos cíclicos citrulinados: cualitativa dicotómica
- Niveles de C3 y C4: cualitativa dicotómica
- Anticuerpos SSA: cualitativa dicotómica

- Anticuerpos SSB: cualitativa dicotómica. Posteriormente se incluyó la positividad de los anticuerpos anti-SSA o SSB bajo una sola categoría dicotómica.
- Aspartato aminotransferasa: cuantitativa.
- Fosfatasa alcalina: cuantitativa.
- Uso de inmunosupresores al momento de la electroforesis: cualitativa dicotómica
- Uso de esteroides al momento de la electroforesis: cualitativa dicotómica
- Presencia de lesiones óseas por estudio radiográfico: cualitativa dicotómica
- Registro clínico de actividad según los dominios del ESSDAI (26) , dicotomizado, incluyendo:
  - Síntomas constitucionales
  - Linfadenopatías
  - Afectación glandular
  - Afectación articular
  - Afectación cutánea
  - Afectación muscular
  - Actividad biológica
  - Actividad hematológica
  - Afectación a sistema nervioso central
  - Afectación a sistema nervioso periférico
  - Afectación pulmonar

## **Análisis estadístico**

Para la estadística descriptiva se emplearon medidas de tendencia central, las variables categóricas se expresaron con porcentajes y frecuencias, mientras que las continuas se resumieron con mediana y rango intercuartílico. Para determinar la comparación de variables entre los grupos se aplicaron las pruebas *t* de Student o U de Mann Whitney, según la normalidad de la distribución de las características de las variables determinada por la prueba de Shapiro-Wilk; y  $\chi^2$  de Pearson en el caso de las variables categóricas. Se consideró un hallazgo como estadísticamente significativo si la prueba mostraba un valor de *p* igual o menos a 0.05.

## **6. Comité de ética**

Debido a la naturaleza retrospectiva del estudio, no se requirió el uso de consentimiento informado. Este estudio fue aceptado por el comité de ética del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán con el registro IRE-4600-23-23-1.

## **7. Resultados**

Se incluyeron 52 pacientes con SS con electroforesis de proteínas séricas. El 86.5% de los pacientes fueron mujeres, la mediana de edad al momento de la realización de la electroforesis fue de 59 años, con un rango intercuartílico de 52-69. Las características clínicas más relevantes se resumen en la tabla 1. Destaca que el 63.5% (n=33) tenía SS primario, el 21.2% (n=11) padecían SS y artritis reumatoide, un 9.6% (n=5) tenían SS y lupus eritematoso generalizado y el 1.9% (n=2) cumplían criterios para síndrome de

Sjögren y esclerosis sistémica. Se estableció un diagnóstico hematológico en 16 pacientes (30.4%); de éstos, 7 pacientes (13.5%) fueron diagnosticados con mieloma múltiple, 6 pacientes (11.5%) con cualquier tipo de linfoma, y, por último, se reportó un solo caso de las siguientes patologías: macroglobulinemia de Waldenström, enfermedad de Castleman, síndrome mielodisplásico y un síndrome hipereosinofílico. Diecisiete (32.7%) de los pacientes estaban utilizando cualquier fármaco inmunosupresor y 21 (40.4%) utilizaban esteroides a cualquier dosis.

Con respecto a la electroforesis de proteínas, 12 pacientes (23.1%) presentaban un patrón monoclonal, mientras los otros 40 pacientes (76.9%) tenían un patrón policlonal

**Tabla 1. Características generales de la muestra**

Variable	Total de pacientes n=52 Mediana intercuartil)	(100%) (Rango)
Mujeres	45	(86.5%)
Edad, años	60	(52-69)
Comorbilidades		
Hipertensión arterial sistémica	15	(28.8%)
Osteoporosis/osteopenia	12	(23.1%)
Hipotiroidismo	9	(17.3%)
Enfermedad pulmonar intersticial	7	(13.5%)
Cirrosis	7	(13.5%)
Dislipidemia	5	(9.6%)
Enfermedad renal crónica	5	(9.6%)
Trastorno depresivo mayor	4	(7.7%)
Insuficiencia cardíaca	4	(7.7%)
Diabetes tipo 2	4	(7.7%)
Tuberculosis	3	(5.8%)
Fibrilación auricular	3	(5.8%)
Esteatosis hepática	3	(5.8%)
Síndrome de Sjögren primario	33	(63.5%)
Síndrome de Sjögren secundario a artritis reumatoide	11	(21.2%)
Gamapatía monoclonal en electroforesis	12	(23.1%)
Diagnóstico hematológico relacionado a patrón monoclonal *	16	(30.8%)
Creatinina sérica, mg/dL	0.72	(0.58- 1.06)
Afectación renal	14	(26.9%)
Hiperglobulinemia	26	(50%)
Uso de inmunosupresor	17	(32.7%)
Uso de esteroides	21	(40.4%)
Hipercalcemia	6	(11.5%)
Hemoglobina, g/dL	12.15	(10.3- 13.65)
Anemia	26	(50%)
Leucocitos, 1000 células/ $\mu$ L	5.45	(3.9- 7.15)
Linfocitos, 1000 células/ $\mu$ L	1.1	(0.7- 1.71)
Plaquetas, 1000 células/ $\mu$ L	206.5	(154- 307)
Positividad de anticuerpos antinucleares	43	(82.7%)
Anticuerpos anti SSA/ SSB	38	(73.1%)
Complemento bajo	25	(48.1%)

\*Se consideraron únicamente diagnósticos hematológicos asociados con gamapatía monoclonal. Por

*ejemplo: Mieloma múltiple, linfomas, macroglobulinemia de Waldenström*

Con el fin de comparar a los pacientes con gamapatía monoclonal contra aquéllos sin este diagnóstico, se dividió a los pacientes según los hallazgos de la electroforesis. Las características generales de los pacientes con patrón monoclonal y policlonal se pueden consultar en la tabla 2, donde se especifican las comparaciones donde se encontraron diferencias significativas. Se encontró una diferencia estadísticamente significativa en la proporción de pacientes con anemia en el grupo con patrón monoclonal (75% vs 42.5% en pacientes con gamapatía policlonal,  $p=0.048$ ), estos pacientes también presentaron una mayor proporción de hiperglobulinemia, (75% en pacientes con pico monoclonal vs. 42.5% en el grupo con patrón policlonal,  $p=0.014$ ), una mayor proporción de linfadenopatías (41.7% en quienes presentaron un pico monoclonal vs. 12.5% en el grupo con proteínas policlonales,  $p=0.025$ ), una mayor proporción de afectación cutánea (25% en aquellos con pico monoclonal vs, 5% en los pacientes con patrón policlonal,  $p=0.039$ ); y mayor afectación en sistema nervioso central (5% en pacientes con pico monoclonal vs. 0% en el grupo policlonal,  $p=0.001$ ). Sumado a esto, se evidenció una diferencia en el número de plaquetas en el grupo con picos monoclonales (mediana 315,000 (205,000 -385,000) células/ $\mu\text{L}$  en vs. 191,000 (148,000 - 253,000) células/ $\mu\text{L}$ ,  $p=0.022$ ). Esta información, y las variables que no presentaron diferencias significativas, se pueden encontrar en la tabla 2.

**Tabla 2. Comparación de pacientes con gamapatía monoclonal vs. patrón policlonal en pacientes con síndrome de Sjögren**

Variable	Tipo de pico en electroforesis		p
	Monoclonal n=12	Policlonal n=40	
Mujeres	10 (86.5%)	35 (87.5%)	0.7111
Edad, años	59 (52-66)	60 (52-70)	0.355
Síndrome de Sjögren primario	10(83.3%)	23 (57.5%)	0.103
Diagnóstico hematológico	7 (58.3%)	9 (22.5%)	<b>0.018</b>
Creatinina sérica, mg/dL	0.78 (0.58- 1.18)	0.71 (0.58- 1.03)	0.722
Afectación renal	4 (33.3%)	10 (25.5%)	0.568
Hiperglobulinemia	9 (75%)	17 (42.5%)	<b>0.048</b>
Uso de inmunosupresor	4 (33.3%)	13 (32.5%)	0.421
Uso de esteroides	2 (16.7%)	19 (47.5%)	0.151
Hipercalcemia	2 (16.7%)	4 (10%)	0.402
Anemia	9 (75%)	17 (42.5%)	<b>0.048</b>
Leucocitos, 1000 células/ $\mu$ L	4.95 (4.00- 7.20)	5.60 (3.65- 7.15)	0.811
Linfocitos, 1000 células/ $\mu$ L	0.92 (0.53-1.57)	1.13 (0.73- 1.8)	0.403
Plaquetas, 1000 células/ $\mu$ L	315 (205.00- 385.50)	191.00 (148.50- 253.00)	<b>0.022</b>
Trombocitopenia	10 (25%)	2 (16.7%)	0.548
Positividad de anticuerpos antinucleares	10 (83.3%)	33 (82.5%)	0.147
Anticuerpos anti SSA/ SSB	9 (75%)	29 (72.5%)	0.478
Complemento bajo	6 (50.0%)	19 (47.5%)	0.989
<b>Actividad de síndrome de Sjögren*</b>			
Constitucional	3 (25.0%)	8 (20.0%)	0.710
Linfadenopatía	5 (12.5%)	5 (41.7%)	0.025
Glandular	2 (16.7%)	5 (12.5%)	0.711
Articular	0 (0.0%)	2 (5.0%)	0.430
Cutánea	3 (25%)	2 (5%)	<b>0.039</b>
Pulmonar	1 (8.3%)	5 (12.5)	0.692
Renal	4 (33.3%)	10 (25.0%)	0.568
Muscular	0 (0%)	1 (2.5%)	0.580
Sistema nervioso periférico	4 (33.3%)	9 (22.5%)	0.447
Sistema nervioso central	3 (25.0%)	0 (0%)	<b>0.001</b>
Biológica	5 (41.7%)	11 (27.5%)	0.351
Hematológica	7 (58.3%)	18 (45.0%)	0.417

Los estadísticos con  $p < 0.05$  se marcaron en negritas.

\*Cuantificada según los dominios del Índice de actividad de Síndrome de Sjögren

Los pacientes del grupo con gamapatía monoclonal tenían una mayor proporción de diagnósticos hematológicos en comparación con el grupo con patrón policlonal (22.5%) ( $p=0.004$ ). Las enfermedades hematológicas detectadas en los pacientes con patrón monoclonal incluyeron mieloma múltiple ( $n=4$ ), linfoma ( $n=1$ ), macroglobulinemia de Waldstrom ( $n=1$ ) y enfermedad de Castleman ( $n=1$ ).

### **Análisis secundario**

Para comparar un mayor número de pacientes con enfermedades autoinmunes sistémicas y gamapatía monoclonal, se incluyeron pacientes con electroforesis de proteínas séricas, sin el diagnóstico de SS, con los diagnósticos de artritis reumatoide o lupus eritematoso generalizado. Las características generales, hallazgos laboratoriales y clínicos se resumen en la tabla 3.

**Tabla 3. Comparación de pacientes con gamapatía monoclonal vs. patrón policlonal, con los diagnósticos de síndrome de Sjögren, artritis reumatoide o lupus eritematoso generalizado.**

Variable	Tipo de pico en electroforesis		p
	Monoclonal n=14	Policlonal n=98	
Mujeres	12 (85.7%)	83 (84.7%)	0.921
Edad	59 (54- 68)	56 (46-68)	0.355
Diagnóstico hematológico relacionado a gamapatía monoclonal	10 (71.4%)	12 (12.2%)	<b>0.001</b>
Creatinina sérica	0.78 (0.57- 1.32)	0.72 (0.58- 1.03)	0.722
Afectación renal	26 (26.5%)	6 (42.9%)	0.206
Hiperglobulinemia	10 (71.4%)	34 (34.7%)	<b>0.008</b>
Uso de inmunosupresor	4 (28.6%)	45 (45.9%)	0.421
Uso de esteroides	3 (21.4%)	47 (48%)	0.151
Hipercalcemia	3 (21.4%)	9 (9.2%)	0.166
Anemia	10 (71.4%)	46 (46.9%)	0.086
Leucocitos	6.64 (4.00- 8.20)	5.56 (3.70- 7.10)	0.601
Linfocitos	1.04 (0.5- 1.43)	1.25 (0.75- 1.61)	0.218
Plaquetas	275 (169- 367)	238 (145- 307)	0.251
Positividad de anticuerpos antinucleares	11 (78.6%)	55 (56.1%)	0.403
Anticuerpos anti SSA	10 (71.4%)	49(50.0 %)	0.294
Anticuerpos anti SSB	9 (64.3%)	22 (22.4%)	<b>0.004</b>
Complemento bajo	6 (42.9%)	46 (88.5%)	0.939
Actividad de la enfermedad de base *			
Constitucional	4 (28.6%)	19(19.4%)	0.426
Linfadenopatía	7 (50%)	11 (11.2%)	0.001
Glandular	2 (14.3%)	5 (5.1%)	0.184
Articular	0 (0.0%)	10 (0.0%)	0.210
Cutánea	5 (5.1%)	3 (21.4%)	<b>0.027</b>
Pulmonar	1 (7.1%)	6 (6.1%)	0.883
Muscular	0 (0%)	1 (1%)	0.704
Sistema nervioso periférico	4 (33.3%)	9 (22.5%)	0.135
Sistema nervioso central	3 (21.4%)	1 (1.0%)	<b>0.001</b>
Biológica	5 (35.7%)	13 (13.3%)	0.032
Hematológica	9 (58.3%)	44 (44.9%)	0.174

Los estadísticos con  $p < 0.05$  se marcaron en negritas.

\*Cuantificada según los dominios del Índice de actividad de Síndrome de Sjögren. Estos se aplicaron incluso en pacientes sin SS.

Al incluir a todos los pacientes con electroforesis sin el diagnóstico de SS, se agregaron 50 pacientes en el análisis. Sin embargo, solamente a dos de estos pacientes se agregaron al grupo con una gamapatía monoclonal. La comparación en estos pacientes mostró resultados similares a los encontrados en el análisis primario. Los pacientes con picos monoclonales mostraron una mayor proporción de diagnósticos hematológicos (78.4 vs.14.3% en el grupo con patrón policlonal,  $p=0.001$ ) , una mayor proporción de hiperglobulinemia (71.4% vs.34.7% en el grupo con gamapatía policlonal,  $p=0.008$ ), mayor proporción de anemia (71.4% vs 46.9% en el grupo con gamapatía policlonal,  $p=0.086$ ), mayor afectación a sistema nervioso central (21.4% vs 1.0% en el grupo con patrón policlonal,  $p=0.001$ ) y mayor proporción de afectación cutánea (21.4% vs 5.1% en el grupo con gamapatía policlonal,  $p=0.086$ ) . En los resultados laboratoriales se encontró una mayor proporción de positividad para anticuerpos anti-SSB en el grupo con patrón monoclonal (64.3 vs 22.4%,  $p=0.004$ ).

## **8. Discusión**

Este trabajo muestra que los pacientes con SS y gamapatía monoclonal tuvieron un mayor riesgo de malignidad y mayor actividad de la enfermedad en distintos dominios. Esto concuerda con los reportes de la literatura (15,16). Específicamente, se documentó que los sujetos que padecen SS con gamapatía monoclonal tuvieron mayor proporción de actividad cutánea y en sistema nervioso central, mayor proporción de anemia y cuentas plaquetarias mayores.

En primer lugar, destaca la mayor proporción de afectación cutánea en los pacientes con SS y pico monoclonal. Los hallazgos cutáneos del SS se han asociado con la presencia de infiltrados linfocitarios con patrón perivascular y en el epitelio folicular (27). Es probable que las condiciones que permiten la proliferación anormal de una clona de linfocitos también favorezca un mayor número de infiltrados linfocitarios cutáneos, dando como resultado más manifestaciones clínicas. En el caso de vasculitis cutánea, otra manifestación cutánea frecuente, ésta puede ser causada por púrpura hipergamaglobulinémica, vasculitis leucocitoclástica, vasculitis crioglobulinémica y vasculitis urticariana. La vasculitis crioglobulinémica se ha asociado con la presencia de hipergamaglobulinemia y un mayor número de complejos inmunes circulantes (28), y se ha reportado como un factor de riesgo para el desarrollo de linfomas (29). En los pacientes con un patrón monoclonal es probable que algunas de estas inmunoglobulinas puedan fungir como crioglobulinas. Sin embargo, en nuestra muestra no se encontró una diferencia en el dominio biológico de actividad de la enfermedad, el cual incluye la crioglobulinemia. Cabe destacar que, de los tres pacientes con afectación cutánea, uno de ellos tenía el diagnóstico de mieloma múltiple y en el otro paciente se habían evidenciado crioglobulinas en sangre. Ninguno contaba con biopsias de las lesiones en piel.

La afectación al sistema nervioso central puede tener manifestaciones clínicas variadas. En nuestros pacientes se reportó encefalitis, afectación del VIII nervio craneal y neuritis óptica. Se ha descrito que los pacientes con afectación neurológica tienen cuentas celulares aumentadas a expensas de células linfoides, un mayor índice de IgG y bandas

oligoclonales al momento de analizar su líquido cerebroespinal (30,31). Esto indica un mecanismo de proliferación no regulada de las células B de manera similar a lo que se describió en la afectación cutánea. Es probable que en los pacientes con un medio más propicio para la proliferación de células B autorreactivas, se favorezca la estimulación de las células por autoantígenos del sistema nervioso central y la formación de centros germinales en este nivel.

La asociación entre los picos monoclonales y la actividad neurológica y cutánea puede ser compatible con la descripción de la gamapatía monoclonal como un marcador de mayor actividad de la enfermedad(17). Los pacientes que presentan picos monoclonales probablemente presenten mayor cantidad de factores proinflamatorios y una menor cantidad de factores que regulen a la baja la proliferación de células B (6). Por lo tanto, más que desencadenar las manifestaciones por mecanismos secundarios a la expansión monoclonal, es posible que los factores de riesgo para desarrollar manifestaciones neurológicas, cutáneas y la gamapatía sean similares.

Otro hallazgo importante fue la mayor prevalencia de anemia. Esta podría explicarse por la mayor frecuencia de enfermedades hematológicas que se encontró en este grupo. En el mieloma múltiple o en los linfomas existen múltiples mecanismos que favorecen la anemia. Es posible que algunos de estos mecanismos sean similares incluso en pacientes sin estos diagnósticos. Las células B pueden también secretar factores proapoptóticos que resultan en la destrucción de células hematopoyéticas y citocinas que interfieren la hematopoyesis y disminuyen los niveles séricos de eritropoyetina, (32)(33).

También se ha reportado la presencia de anemia hemolítica autoinmune asociada a mieloma múltiple (34), un mecanismo que podría contribuir en nuestro grupo de pacientes. Otro mecanismo comúnmente descrito es la anemia secundaria a la afectación renal, aunque en este grupo de pacientes no se demostró una mayor prevalencia de enfermedad renal (35). Aunque no todos los pacientes tuvieron un diagnóstico hematológico, es posible que la proliferación anormal de células B tenga un efecto patogénico similar en periodos premalignos, por lo que existen múltiples factores que pueden explicar la disfunción encontrada en la eritropoyesis.

En contraste con los hallazgos previos, se observó que los pacientes con SS y pico monoclonal presentaron cuentas plaquetarias significativamente mayores, aunque la frecuencia de trombocitopenia no fue significativamente diferente entre los grupos. Existen descripciones de un fenotipo de SS asociado con trombocitopenia, que presenta menor actividad en mucosas y a nivel pulmonar (36). Pacientes con cuentas disminuidas de plaquetas podrían tener asociación con una actividad menos agresiva y, por lo tanto, ser más frecuentes en el grupo con patrón policlonal.

El análisis secundario, que incluyó pacientes con artritis reumatoide, o lupus eritematoso generalizado, sin sobreposición con síndrome de Sjögren, mostró resultados similares. Al igual que en el análisis primario, que solamente incluyó pacientes con SS, los pacientes con picos monoclonales y lupus eritematoso generalizado o artritis reumatoide mostraron una mayor actividad clínica a nivel cutáneo y en sistema nervioso central.

Un nuevo hallazgo en este análisis fue la mayor prevalencia de los anticuerpos anti-SSB en el grupo con patrón monoclonal. Los anticuerpos anti-SSA parecen ser los de mayor sensibilidad para síndrome de Sjögren, sin embargo, también se encuentran asociados con lupus eritematoso generalizado, lupus cutáneo y bloqueos cardíacos congénitos (37). Los anticuerpos anti-SSB se reportan de manera aislada, en ausencia de anticuerpos anti-SSA, con poca frecuencia (38). Los anticuerpos anti-SSB no tienen asociación con ningún fenotipo clínico identificado, e incluso se ha sugerido que los anticuerpos anti-SSB de manera aislada deberían ser eliminados de los criterios de clasificación (39). Parece factible que este hallazgo fue causado por la mayor proporción de pacientes con SS en el grupo monoclonal y, por lo tanto, mayor frecuencia de positividad para este anticuerpo específico para SS. Esto explica por qué este hallazgo estuvo ausente en el análisis primario, donde solo se incluyeron pacientes con SS.

Dentro de las limitaciones de este estudio se encuentra el número de pacientes que se pudieron incluir. Un mayor número de pacientes podría aumentar el poder estadístico del estudio y ayudar a determinar si los pacientes con SS y picos monoclonales tienen un patrón clínico específico o solamente una mayor gravedad de la enfermedad con una mayor frecuencia de afectación en todos los dominios.

Otra limitante importante es que la información sobre diagnósticos y manifestaciones clínicas fue tomada del expediente clínico, por lo que es posible que se omitan características clínicas no consignadas por el médico tratante al momento de realizar la

nota. Un estudio prospectivo donde se obtenga y se recolecte toda la información relevante al momento de incluir al paciente podría disminuir este sesgo.

En el estudio se incluyeron a todos los pacientes con electroforesis y diagnóstico reumatológico. La electroforesis no fue un estudio realizado a una población previamente especificada como un estudio de tamizaje, y en todos los casos se realizó a criterio del médico tratante, por lo que se puede incurrir en un sesgo de selección al partir de una muestra seleccionada por sus características clínicas. Un estudio que incluya pacientes con electroforesis como un estudio de tamizaje podría ayudar a eliminar este sesgo o estandarizar las sospechas diagnósticas por las que se solicitó el estudio para poder tener una muestra más comparable.

Si bien el estudio fue meramente exploratorio y se limitó a describir variables clínicas, un estudio donde se obtengan muestras biológicas en estos pacientes podría ayudarnos a aclarar cuáles son los factores que favorecen la proliferación linfocítica y determinar si existe un perfil inmunológico específico asociado a diferentes manifestaciones clínicas.

## **9. Conclusión**

Esta es la primera descripción de pacientes con síndrome de Sjögren y gamapatía monoclonal en pacientes latinoamericanos. En este estudio se corroboró que los pacientes con síndrome de Sjögren tienen una mayor frecuencia de picos monoclonales por electroforesis en comparación con los pacientes con artritis reumatoide o lupus eritematoso generalizado.

Es importante destacar que los pacientes con SS y picos monoclonales presentan con mayor frecuencia diagnósticos hematológicos primarios. Por esta razón, independientemente de los otros datos clínicos con los que se presenten, los pacientes con picos monoclonales ameritan un abordaje completo para descartar una neoplasia hematológica en todos los casos. Se debe tener en cuenta que frecuencia de malignidad hematológica es alta de manera basal en el SS. Si a esto se suma la presencia de un pico monoclonal, se debería considerar como una bandera roja y tomarse en cuenta al momento de revisar la evolución clínica del paciente, solicitar los estudios de seguimiento y agendar las próximas citas. Se debe buscar la enfermedad hematológica y no suponer que la gamapatía corresponde a una manifestación normal del SS.

En cuanto a las características clínicas propias de la enfermedad, los pacientes con SS y picos monoclonales, presentan con mayor frecuencia anemia, afectación cutánea y afectación neurológica. Esto debe aumentar la probabilidad preprueba con la que se sospecha alguna de estas manifestaciones en los pacientes. La afectación cutánea y en sistema nervioso central pueden ser pleomorfas, y al momento de realizar el abordaje no siempre se toma en cuenta al SS como una causa probable de estas manifestaciones. En estos casos la presencia de picos monoclonales en pacientes con manifestaciones cutáneas o neurológicas en abordaje podría ayudarnos a orientar nuestro diagnóstico y a iniciar un tratamiento oportuno.

En conclusión, todo paciente con SS y pico monoclonal en electroforesis es un paciente con una mayor probabilidad para tener una neoplasia hematológica y debería recibir el

abordaje correspondiente. Por otra parte, incluso si se descarta una enfermedad hematológica neoplásica, estos pacientes presentan mayor actividad de la enfermedad por lo que ameritan un seguimiento más estrecho y un tratamiento acorde a su gravedad.

## 10. Bibliografía

1. Carsons SE, Patel BC. Sjogren Syndrome [Internet]. StatPearls. StatPearls Publishing; 2023 [cited 2023 Jul 18]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30160930>
2. Barone F, Colafrancesco S, Campos J. Histology of Sjögren's Syndrome. In: Sjogren's Syndrome: Novel Insights in Pathogenic, Clinical and Therapeutic Aspects. Elsevier Inc.; 2016. p. 171–87.
3. Brito-Zerón P, Baldini C, Bootsma H, Bowman SJ, Jonsson R, Mariette X, et al. Sjögren syndrome. Nat Rev Dis Prim [Internet]. 2016 Jul 7 [cited 2023 Jul 18];2. Available from: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov.pbidi.unam.mx:2443/27383445/>
4. Amador-Patarroyo MJ, Arbelaez JG, Mantilla RD, Rodriguez-Rodriguez A, Cárdenas-Roldán J, Pineda-Tamayo R, et al. Sjögren's syndrome at the crossroad of polyautoimmunity. J Autoimmun. 2012 Sep 1;39(3):199–205.
5. Smedby KE, Hjalgrim H, Askling J, Chang ET, Gregersen H, Porwit-MacDonald A, et al. Autoimmune and Chronic Inflammatory Disorders and Risk of Non-Hodgkin Lymphoma by Subtype. JNCI J Natl Cancer Inst [Internet]. 2006 Jan 4 [cited 2023 Jul 18];98(1):51–60. Available from: <http://academic.oup.com/jnci/article/98/1/51/2521554/Autoimmune-and-Chronic-Inflammatory-Disorders-and>
6. Dong L, Chen Y, Masaki Y, Okazaki T, Umehara H. Possible Mechanisms of Lymphoma Development in Sjogren's Syndrome. Curr Immunol Rev [Internet]. 2013 Jun 26 [cited 2023 Jul 19];9(1):13–22. Available from: </pmc/articles/PMC3706954/>
7. Nezos A, Papageorgiou A, Fragoulis G, Ioakeimidis D, Koutsilieris M, Tzioufas AG, et al. B-cell activating factor genetic variants in lymphomagenesis associated with primary Sjogren's syndrome. J Autoimmun. 2014 Jun 1;51:89–98.
8. D'Arbonneau F, Pers JO, Devauchelle V, Pennec Y, Saraux A, Youinou P. BAFF-induced changes in B cell antigen receptor-containing lipid rafts in Sjögren's syndrome. Arthritis Rheum. 2006 Jan;54(1):115–26.
9. Nocturne G, Mariette X. Sjögren Syndrome-associated lymphomas: an update on pathogenesis and management. Br J Haematol [Internet]. 2015 Feb 1 [cited 2023 Jul 18];168(3):317–27. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/bjh.13192>
10. Fox RI. Sjögren's syndrome. In: Lancet [Internet]. Elsevier B.V.; 2005 [cited 2023 Jul 19]. p. 321–31. Available from:

- <http://www.thelancet.com/article/S0140673605669905/fulltext>
11. Zingone A, Kuehl WM. Pathogenesis of monoclonal gammopathy of undetermined significance and progression to multiple myeloma. *Semin Hematol*. 2011 Jan 1;48(1):4–12.
  12. Rasel M, Zahra F. Hypergammaglobulinemia (Polyclonal Gammopathy) [Internet]. StatPearls. StatPearls Publishing; 2023 [cited 2023 Jul 29]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34127335>
  13. Zhong H, Wang Y, Yang P, Duan X, Wang Y, Xu J, et al. Hyperglobulinemia predicts increased risk of mortality in primary Sjögren's syndrome: Based on a Chinese multicentre registry. *Mod Rheumatol* [Internet]. 2023 Jan 23 [cited 2023 Aug 1]; Available from: <https://academic.oup.com/mr/advance-article/doi/10.1093/mr/road010/6998182>
  14. Kaseb H, Annamaraju P, Babiker HM. Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance. 2022 Jul 10 [cited 2023 Jul 18]; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK507880/>
  15. Walters MT, Stevenson FK, Herbert A, Cawley MI, Smith JL. Urinary monoclonal free light chains in primary Sjogren's syndrome: An aid to the diagnosis of malignant lymphoma. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 1986 [cited 2023 Jul 18];45(3):210–9. Available from: </pmc/articles/PMC1001853/?report=abstract>
  16. Brito-Zerón P, Ramos-Casals M, Nardi N, Cervera R, Yagüe J, Ingelmo M, et al. Circulating Monoclonal Immunoglobulins in Sjögren Syndrome. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. 2005 Mar [cited 2023 Jul 18];84(2):90–7. Available from: <https://journals.lww.com/00005792-200503000-00003>
  17. Brito-Zerón P, Retamozo S, Gandía M, Akasbi M, Pérez-De-Lis M, Diaz-Lagares C, et al. Monoclonal gammopathy related to Sjögren syndrome: A key marker of disease prognosis and outcomes. *J Autoimmun*. 2012 Aug 1;39(1–2):43–8.
  18. Yang Y, Chen L, Jia Y, Liu Y, Wen L, Liang Y, et al. Monoclonal gammopathy in rheumatic diseases. *Clin Rheumatol* [Internet]. 2018 Jul 1 [cited 2023 Jul 19];37(7):1751–62. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10067-018-4064-8>
  19. Steiner N, Göbel G, Michaeler D, Platz AL, Prokop W, Wolf AM, et al. Rheumatologic diseases impact the risk of progression of MGUS to overt multiple myeloma. *Blood Adv* [Internet]. 2021 Mar 23 [cited 2023 Jul 19];5(6):1746–54. Available from: </pmc/articles/PMC7993106/>
  20. Sverrisdóttir IS, Thorsteinsdóttir S, Rögnvaldsson S, Aspelund T, Vidarsson B, Ölundarson PT, et al. Autoimmune Diseases Are Not Associated with Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance: Results of the Prospective Population-Based Istopmm Study. *Blood* [Internet]. 2022 Nov 15 [cited 2023 Jul 19];140(Supplement 1):10031–2. Available from: <https://dx.doi.org/10.1182/blood-2022-169393>
  21. Aguirre A, Izadi Z, Trupin L, Barbour KE, Greenlund KJ, Katz P, et al. Race, Ethnicity, and Disparities in the Risk of End-Organ Lupus Manifestations Following a Systemic Lupus Erythematosus Diagnosis in a Multiethnic Cohort. *Arthritis Care Res* [Internet]. 2023 Jan 1 [cited 2023 Jul 19];75(1):34–43. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35452566/>
  22. Shiboski CH, Shiboski SC, Seror R, Criswell LA, Labetoulle M, Lietman TM, et al.

- 2016 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism Classification Criteria for Primary Sjögren's Syndrome: A Consensus and Data-Driven Methodology Involving Three International Patient Cohorts. *Arthritis Rheumatol* [Internet]. 2017 Jan 1 [cited 2023 Jul 20];69(1):35–45. Available from: /pmc/articles/PMC5650478/
23. Aringer M, Costenbader K, Daikh D, Brinks R, Mosca M, Ramsey-Goldman R, et al. 2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 2019 Sep 1;78(9):1151–9.
  24. Van Den Hoogen F, Khanna D, Fransen J, Johnson SR, Baron M, Tyndall A, et al. 2013 classification criteria for systemic sclerosis: An american college of rheumatology/European league against rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum* [Internet]. 2013 Nov [cited 2023 Jul 30];65(11):2737–47. Available from: /pmc/articles/PMC3930146/
  25. Kay J, Upchurch KS. ACR/EULAR 2010 rheumatoid arthritis classification criteria. *Rheumatology* [Internet]. 2012 Dec 1 [cited 2023 Jul 19];51(suppl 6):vi5–9. Available from: <https://academic.oup.com/rheumatology/article-lookup/doi/10.1093/rheumatology/kes279>
  26. Seror R, Bowman SJ, Brito-Zeron P, Theander E, Bootsma H, Tzioufas A, et al. EULAR Sjögren's syndrome disease activity index (ESSDAI): a user guide. *RMD Open* [Internet]. 2015 [cited 2023 Jul 19];1:22. Available from: <http://dx.doi.org/10.1136/rmdopen-2014-000022>
  27. Centala S, Park JH, Girnita D. Sjogren's Syndrome Presenting with Solely Cutaneous Features. *Diagnostics* [Internet]. 2021 Jul 14 [cited 2023 Jul 30];11(7):1260. Available from: <https://www.mdpi.com/2075-4418/11/7/1260>
  28. Sais G, Admella C, Fantova MJ, Montero JC. Lymphocytic autoimmune hidradenitis, cutaneous leucocytoclastic vasculitis and primary Sjogren's syndrome. *Br J Dermatol*. 1998;139(6):1073–6.
  29. Quartuccio L, Isola M, Baldini C, Priori R, Bartoloni E, Carubbi F, et al. Clinical and biological differences between cryoglobulinaemic and hypergammaglobulinaemic purpura in primary Sjögren's syndrome: Results of a large multicentre study. *Scand J Rheumatol*. 2015 Jan 1;44(1):36–41.
  30. Delalande S, de Seze J, Fauchais A-L, Hachulla E, Stojkovic T, Ferriby D, et al. Neurologic Manifestations in Primary Sjögren Syndrome. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. 2004 Sep [cited 2023 Jul 30];83(5):280–91. Available from: <https://journals.lww.com/00005792-200409000-00003>
  31. Perzyńska-Mazan J, Maślińska M, Gasik R. Neurological manifestations of primary sjögren's syndrome [Internet]. Vol. 56, *Reumatologia*. Termedia Publishing House Ltd.; 2018 [cited 2023 Jul 30]. p. 99–105. Available from: /pmc/articles/PMC5974632/
  32. Bruns I, Cadeddu RP, Brueckmann I, Fröbel J, Geyh S, Büst S, et al. Multiple myeloma-related deregulation of bone marrow-derived CD34 + hematopoietic stem and progenitor cells. *Blood*. 2012 Sep 27;120(13):2620–30.
  33. Silvestris F, Cafforio P, Tucci M, Dammacco F. Negative regulation of erythroblast maturation by Fas-L+/TRAIL+ highly malignant plasma cells: A major pathogenetic mechanism of anemia in multiple myeloma. *Blood*. 2002 Feb 15;99(4):1305–13.

34. Pacca RL, Silva JBCB da, Souza K de C e., Carbinatto RB. Autoimmune hemolytic anemia and hyperglobulinemia leading to the diagnosis of multiple myeloma. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2017 Oct 1;39(4):357–9.
35. Leung N, Bridoux F, Nasr SH. Monoclonal Gammopathy of Renal Significance. Ingelfinger JR, editor. *N Engl J Med* [Internet]. 2021 May 20 [cited 2023 Jul 19];384(20):1931–41. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMra1810907>
36. Wu J, Chang X, Zhang J, Liu C, Liu M, Chen W. Clinical and laboratory features of primary Sjögren's syndrome complicated with mild to severe thrombocytopenia. *Ann Transl Med* [Internet]. 2022 Mar [cited 2023 Jul 20];10(6):300–300. Available from: <https://dx.doi.org/10.21037/atm-22-162>
37. Vílchez-Oya F, Balastegui Martin H, García-Martínez E, Corominas H. Not all autoantibodies are clinically relevant. Classic and novel autoantibodies in Sjögren's syndrome: A critical review. Vol. 13, *Frontiers in Immunology*. Frontiers Media S.A.; 2022. p. 1003054.
38. Izmirly PM, Kim MY, Llanos C, Le PU, Guerra MM, Askanase AD, et al. Evaluation of the risk of anti-SSA/Ro-SSB/La antibody-associated cardiac manifestations of neonatal lupus in fetuses of mothers with systemic lupus erythematosus exposed to hydroxychloroquine. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2010 Oct 1 [cited 2023 Jul 19];69(10):1827–30. Available from: <https://ard.bmj.com/content/69/10/1827>
39. Baer AN, DeMarco MMA, Shiboski SC, Lam MY, Challacombe S, Daniels TE, et al. The SSB-positive/SSA-negative antibody profile is not associated with key phenotypic features of Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2015 Aug 1 [cited 2023 Jul 19];74(8):1557–61. Available from: <https://ard.bmj.com/content/74/8/1557>