



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN
"SALVADOR ZUBIRÁN"

LA NATURALEZA CALEIDOSCÓPICA DE LAS MANIFESTACIONES
NEUROLÓGICAS EN EL SÍNDROME DE SJOGREN PRIMARIO.

TESIS DE POSTGRADO

PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALIDAD EN:

MEDICINA INTERNA

PRESENTA:

DRA. LAURA GEORGINA MENDOZA OLIVAS

**DIRECTOR DE TESIS:
DR. BRUNO ESTAÑOL VIDAL**

**COTUTOR DE TESIS:
DR. ALFONSO GULÍAS HERRERO**

CIUDAD DE MÉXICO, AGOSTO 2012





Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

DR. LUIS FEDERICO USCANGA DOMÍNGUEZ
DIRECTOR DE ENSEÑANZA
INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN “SALVADOR
ZUBIRÁN”.

DR. BRUNO ESTAÑOL VIDAL
JEFE DE LABORATORIO DE NEUROFISIOLOGIA CLINICA
INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MEDICAS Y NUTRICION “SALVADOR
ZUBIRÁN”
TUTOR DE TESIS

DR. ALFONSO GULIAS HERRERO
PROFESOR TITULAR DEL CURSO ESPECIALIDAD EN MEDICINA INTERNA
SUBDIRECTOR DE SERVICIOS MÉDICOS
INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN “SALVADOR
ZUBIRÁN”.
TUTOR DE TESIS

OTROS AUTORES:

Dra. Zaira Medina López. Departamento de Neurología. Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán".

Dra. Karina Santana de Anda. Departamento de Reumatología. Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán".

AGRADECIMIENTO:

A esa gran fuerza que permite que nuestros átomos permanezcan unidos en perfecto equilibrio, de manera infinita a mis padres que forman parte de mí en cada paso que doy, a mi hermano, apoyo incondicional a lo largo de todo mi camino. A la Dra. Zaira Medina López, que fue luz a lo largo de este proceso de desarrollo de tesis y a todos los amigos pasados, presentes y futuros.

CONTENIDO

- 1.- Introducción y marco teórico.
- 3.- Planteamiento del problema.
- 3.- Pregunta de investigación.
- 4.- Justificación.
- 5- Hipótesis.
- 5.- Consecuencias de la investigación.
- 6.- Hipótesis.
- 7.- Objetivos del estudio.
 - a.- Generales.
 - b.- Específicos.
- 9.- Métodos.
- 10.- Consecuencias de la investigación.
- 11.- Área de estudio.
- 12.- Resultados.
- 13- Discusión.
- 14.- Bibliografía.

LA NATURALEZA CALEIDOSCOPICA DE LAS MANIFESTACIONES NEUROLOGICAS EN EL SINDROME DE SJOGREN PRIMARIO

MARCO TEORICO

En 1933, Henrik Samuel Conrad Sjögren (23 julio 1899-17 septiembre 1986) oftalmólogo sueco publicó su tesis doctoral titulada “En el conocimiento de la queratoconjuntivitis”, en la cual describe una serie de pacientes con sequedad ocular, sequedad oral y artritis crónica acompañante, que sirvió como base para la posterior descripción del síndrome de Sjögren (S.S.) y su estudio (1).

El síndrome de Sjögren es una enfermedad autoinmune crónica multisistémica lentamente progresiva, caracterizada por infiltración de células mononucleares linfocíticas y lesión progresiva de las glándulas exócrinas. En una proporción significativa de pacientes afectados se presenta con xeroftalmia y xerostomía (síndrome sicca) y en aproximadamente 60% de ellos se acompaña de crecimiento episódico o crónico de las glándulas salivales (3).

Actualmente se calcula una prevalencia entre 1 y 3% en la población general, predomina en el sexo femenino con una relación 9:1 y aunque puede aparecer a cualquier edad, es más común el diagnóstico en pacientes entre la cuarta y quinta década de la vida, las tasas más altas reportadas de SS a nivel mundial están documentadas en el norte de Europa y las tasas más bajas en algunas regiones de Asia (2).

Hasta la fecha, la etiología del SS es desconocida. Se cree que es el resultado de la interacción de factores ambientales y genéticos (4). Debido a la evidencia creciente sobre la activación intrínseca del epitelio en varios órganos blanco, demostrada por la expresión inapropiada de moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH), expresión aumentada de moléculas co-estimuladoras de la respuesta inmune y habilidad de producción de citocinas, el término de “epitelitis autoinmune” ha sido propuesto desde los años noventa. Sin embargo, el mecanismo fisiopatológico de esta activación epitelial aún se desconoce. (7) El rol del interferón tipo 1 (IFN 1) en la patogénesis del síndrome de Sjögren se ha estudiado de manera amplia. El IFN 1 induce

la expresión de cientos de genes proinflamatorios y antivirales. Es producido por células dendríticas plasmocitoides encontradas en glándulas salivales de pacientes con síndrome de Sjögren. Ejemplos de genes inducibles por el IFN tipo 1 son el factor activante de células B y el gen de la proteína TRIM21. Ésta última, de manera interesante, es el blanco del autoanticuerpo anti-Ro 52, uno de los marcadores inmunológicos séricos del síndrome de Sjögren.

El factor activante de células B (FACB) es producido por monocitos y células epiteliales y estimula la supervivencia de las células B. Los niveles de FACB se encuentran significativamente incrementados en el síndrome de Sjögren, particularmente en pacientes seropositivos para anticuerpos anti-Ro o anti-La. Incluso niveles mayores de FACB se han relacionado a las complicaciones linfoproliferativas como linfoma no Hodgkin de células B en el síndrome de Sjögren (2).

Para establecer el diagnóstico, se han propuesto diversos criterios a lo largo del tiempo, pero sin validación o aceptación extensa. El grupo de estudio europeo del síndrome de Sjögren desarrolló un conjunto de criterios diagnósticos que fueron revisados en el año 2002 (5) por un grupo de expertos norteamericanos y europeos para incluir la evaluación de manifestaciones sicca subjetivas y objetivas, producción de autoanticuerpos contra complejos ribonucleoproteínicos Ro/SSA y La/SSB y hallazgos histopatológicos en las glándulas salivales menores mediante biopsia de mucosa labial (4).

El síndrome de Sjögren se puede presentar de manera aislada (primario) o bien, en el contexto de otra enfermedad del tejido conectivo subyacente (secundario). Por ejemplo: Artritis reumatoide, lupus eritematoso generalizado y esclerosis sistémica; aproximadamente 30% de los pacientes con SS son secundarios, de tal forma que representa la enfermedad autoinmune que con mayor frecuencia, aparece en asociación con otras enfermedades autoinmunes (6).

Criterios de Clasificación Internacional Síndrome de Sjögren (5)	
1. Síntomas oculares: respuesta positiva al menos a una de las siguientes preguntas:	<ul style="list-style-type: none"> - ¿Ha tenido de manera cotidiana y persistente ojos secos por más de tres meses? - ¿Tiene sensación recurrente de arena en los ojos? - ¿Usa lágrimas artificiales más de 3 veces al día?
2. Síntomas orales: respuesta positiva al menos a una de las siguientes preguntas:	<ul style="list-style-type: none"> - ¿Ha tenido una sensación cotidiana de boca seca por más de 3 meses? - ¿Ha tenido cuadros persistentes o recurrentes de inflamación de glándulas salivales como adulto? - ¿Toma frecuentemente líquidos para ayudar a deglutir alimentos secos?
3. Signos oculares:	<ul style="list-style-type: none"> - Examen de Schirmer, realizado sin anestesia (igual o menor a 5 mm en 5 minutos) - Puntuación de Rosa de Bengala u otro sistema de puntuación de tinción ocular igual o mayor a 4 de acuerdo al sistema de puntuación de van Bijsterveld
4. Histopatología:	<ul style="list-style-type: none"> - En glándulas salivales menores (obtenidas a través de biopsia de mucosa labial de apariencia normal), presencia de sialoadenitis linfocítica focal, evaluado por un patólogo experto, con una puntuación focal igual o mayor a 1, definido como un número de focos linfocíticos (50 o más linfocitos por 4 mm² de tejido glandular)
5. Evidencia objetiva de afectación de glándulas salivales:	<ul style="list-style-type: none"> - Flujo salival no estimulado igual o menor a 1.5 ml en 15 minutos - Sialografía parotídea que muestre la presencia de sialectasias difusas, sin evidencia de obstrucción en los ductos mayores - Centellografía parotídea que muestre toma del radiotrazador retardado, en concentraciones disminuidas o excreción retardada del mismo
6. Autoanticuerpos	<ul style="list-style-type: none"> - Presencia en el suero de los siguientes autoanticuerpos: anti-Ro, anti-La o ambos

Para clasificar al síndrome de Sjögren como primario se requieren 4 puntos positivos de los 6 a evaluar siendo al menos uno de ellos histopatología compatible con síndrome de Sjögren o autoanticuerpos positivos (Ro y/o La).

Recientemente el Colegio Americano de Reumatología ha publicado nuevos criterios de clasificación para síndrome de Sjögren (8)

<p>Criterios clasificación propuestos síndrome de Sjögren (se excluyeron pacientes con AR, LEG, escleroderma u otras enfermedades del tejido conectivo) (8)</p>
<p>La clasificación de SS, que aplica para individuos con signos/síntomas que puedan ser sugestivos de SS se cumplirán en pacientes que satisfagan al menos 2 de los siguientes tres puntos:</p>
<p>1. Anticuerpos séricos positivos anti-Ro y/o anti-La o FR positivo y ANA positivos en un título mayor a 1:320</p>
<p>2. Biopsia de glándulas salivales con sialoadenitis linfocítica focal con una puntuación focal igual o mayor a 1 foco/4 mm²</p>
<p>3. Queratoconjuntivitis sicca con una puntuación de tinción ocular igual o mayor a 3 * (asumiendo que el individuo no está usando actualmente gotas oftálmicas para glaucoma y no ha sido sometido a cirugía corneal o cirugía estética de párpados en los últimos 5 años)</p>

*La puntuación de tinción ocular se evalúa usando tinción corneal con fluoresceína y tinción de la conjuntiva interpalpebral con lisamina verde, y es valorada por un sistema en el cual la puntuación igual o mayor a 3 representa la presencia de queratoconjuntivitis sicca.

Los resultados de validación de estos nuevos criterios indican altos niveles de sensibilidad (93%) y especificidad (95%). Es decir, esta nueva clasificación del síndrome de Sjögren se basa sólo en puntos de evaluación objetivos. Los autores concluyen que este conjunto de criterios mejora la precisión en la clasificación de la enfermedad, haciéndolos más apropiados para aplicarlos en situaciones donde la clasificación incorrecta puede representar riesgos para la salud (8).

Existen entidades clínicas que pueden presentarse como síndrome sicca pero descartan la presencia de síndrome de Sjögren, a considerar: irradiación previa a cabeza y/o cuello, infección por VHC, síndrome de inmunodeficiencia adquirida, sarcoidosis, linfoma pre existente, enfermedad de injerto contra huésped o uso de fármacos anticolinérgicos (5). Un interesante diagnóstico diferencial del síndrome de Sjögren es la enfermedad relacionada con IgG4, la cual es una condición reconocida recientemente (2003), caracterizada por lesiones tumefactas, infiltrados linfoplasmocitarios densos abundantes y células plasmáticas positivas para IgG4 en la tinción inmunohistoquímica,

fibrosis y en ocasiones concentraciones séricas elevadas de IgG4 (21). En un estudio reciente realizado por HirokiTakahashi et al. se compararon las características clínicas de 70 pacientes con enfermedad relacionada a IgG4 con 70 pacientes con diagnóstico de síndrome de Sjögren primario concluyendo que en pacientes con crecimiento persistente de glándulas salivales, engrosamiento de párpados superiores, negatividad para autoanticuerpos anti SSA y anti SSB y afección de otros órganos (por ejemplo, pancreatitis autoinmune) se debe tener sospecha de enfermedad relacionada a IgG4 y recomiendan realizar estudios complementarios necesarios para incluir o descartar este diagnóstico. La importancia radica es que los pacientes con enfermedad relacionada a IgG4, se benefician de una intervención agresiva con corticosteroides, incluso con recuperación de la hipofunción de glándulas salivales (22).

Ahora bien, la afección extraglandular ha sido documentada en un 33 a un 55% de los pacientes con síndrome de Sjögren (10, 12, 23), incluyendo órganos como articulaciones, pulmón, riñón y glándulas endócrinas, entre otros. El órgano blanco extraglandular afectado con mayor frecuencia son las articulaciones (artralgias y artritis) con una prevalencia reportada del 50-75%. La afección articular tiende a ser poliarticular, bilateral y simétrica y las articulaciones que se afectan con más frecuencia son los tobillos, metacarpofalángicas, hombros, metatarsfalángicas y carpometacarpianas (3).

En pacientes que cumplen criterios del Colegio Americano de Reumatología para fibromialgia, se ha documentado SS primario hasta en 44% y evidencia histopatológica de miopatía inflamatoria leve en 72% de ellos (11) En cuanto al pulmón respecta, la afección más frecuente es la enfermedad pulmonar intersticial, a menudo es asintomática pero se relaciona con incremento en la mortalidad. La enfermedad renal más frecuentemente observada en el síndrome de Sjögren es la nefritis intersticial, la cual se puede presentar con o sin acidosis tubular renal concomitante. A diferencia de lo que ocurre en otras enfermedades autoinmunes con depósito de inmunocomplejos como LEG, la causa de la nefropatía en el SS es infiltración linfocítica del parénquima renal (2). En un estudio de seguimiento durante 13 años de 130 pacientes con SS primario, 95 de ellos (73%) desarrollaron acidosis tubular renal, en 91 de estos pacientes la acidosis tubular renal fue distal o tipo 1, 9 pacientes debutaron con parálisis hipokalémica y la incidencia de nefritis intersticial crónica fue del 80.5% en los

resultados de histopatología (13). En cuanto a patología endócrina, la comorbilidad asociada más a menudo es la disfunción tiroidea, documentada hasta en 15% de los pacientes con SS primario, con mucha frecuencia acompañada de seropositividad para anticuerpos anti peroxidasa tiroidea y anti tiroglobulina (14).

La vasculitis es una de las manifestaciones cutáneas más frecuentes (prevalencia reportada entre 11 y 30%) (3, 15) y la mayoría de las veces es de pequeños vasos. Se asocia con otras manifestaciones extraglandulares y la presencia de autoanticuerpos y crioglobulinas séricas (2). Las enfermedades linfoproliferativas son la complicación más grave del SS, su incidencia se calcula en hasta 5% de los pacientes. Esto puede ser explicado por la hiperactividad de células B característica del SS. Entre las enfermedades autoinmunes, el síndrome de Sjögren presenta la más alta incidencia de enfermedades linfoproliferativas malignas, de hecho, en un estudio de análisis conjunto de enfermedades autoinmunes que incluyó 29,423 participantes en 12 estudios de casos y controles, el síndrome de Sjögren se asoció con un incremento de riesgo de 6.5 veces para desarrollo de linfoma no Hodgkin y un incremento de 1000 veces el riesgo para linfoma de zona marginal de la glándula parótida. (OR=996;95% CI, 216-4596) (16). La mayoría de los linfomas asociados al SS son de células B, de grado bajo o intermedio, relacionados a tejido linfoide asociado a mucosa (4). Varios factores de riesgo para la coexistencia de linfoma y SS se han identificado: crecimiento parotídeo, púrpura palpable, niveles bajos del componente C4 del complemento, linfadenopatía y crioglobulinemia monoclonal mixta (17). Recientemente, Chiara Baldini et al publicaron un modelo de predicción para identificación de pacientes con síndrome de Sjögren primario en riesgo para desarrollar linfoma no Hodgkin (LNH) de células B, el cual demostró buena capacidad discriminativa así como adecuada reproducibilidad interna y externa. Los factores de riesgo independiente identificados fueron: crecimiento de glándulas salivales, niveles de C3 y/o C4 bajos y mayor duración de la enfermedad (20).

En cuanto a la ocurrencia simultánea de otras alteraciones autoinmunes, Lazaruse e Isenberg encontraron que se desarrollaron antes o después del diagnóstico de síndrome de Sjögren en 114 pacientes con seguimiento de 10.5 años. Estas enfermedades incluían acidosis tubular renal, glomerulonefritis, fibrosis pulmonar, trombocitopenia idiopática, enfermedad hepática, enfermedad celíaca, anemia

perniciosa y lupus discoide. Otros han interpretado estas enfermedades como parte del mismo síndrome de Sjögren (18).

Dentro de las enfermedades hepáticas autoinmunes, la hepatitis autoinmune (HAI) y la cirrosis biliar primaria (CBP) son entidades frecuentemente asociadas con SS, esta asociación muestra gran variabilidad entre diferentes estudios, debido quizás a diferentes contextos ambientales y genéticos entre los continentes, así como también, existe diversidad entre los criterios utilizados para definir al síndrome de Sjögren. Lazarus e Isenberg encontraron que de 114 pacientes con SS primario, 2 desarrollaron CBP y 1 hepatitis autoinmune, mientras que 2 pacientes ya tenían el diagnóstico de hepatitis autoinmune antes del diagnóstico de SS (18). De igual forma, en un estudio realizado en México se detectó CBP en 6% y HAI en 2% de 82 pacientes con síndrome de Sjögren primario (19).

Ahora bien, un área de considerable controversia es la afección del sistema nervioso en pacientes con síndrome de Sjögren primario. La prevalencia de manifestaciones neurológicas en el síndrome de Sjögren demuestra gran variabilidad entre diferentes estudios. Existen diversas razones para ello, entre las cuales se encuentran una definición del síndrome de Sjögren que ha ido evolucionando con el tiempo, diferencias en las poblaciones estudiadas, diferentes diseños de estudio, así como versatilidad en la definición o métodos de detección de enfermedades del sistema nervioso. Por ejemplo, la prevalencia de neuropatía periférica, la cual se ha descrito como la manifestación neurológica más común del SS primario va desde menos del 2% a más de 60% en diferentes estudios publicados (24-38). La cohorte del grupo de estudio GEMESS (50) encontró una prevalencia de neuropatía periférica del 11%. Como bien lo describen Pavlakis et al en su artículo de revisión publicado recientemente, acerca de las neuropatías periféricas en el síndrome de Sjögren primario, otro motivo de controversia constituye el momento de inicio de la neuropatía (40) ya que mientras unos estudios sugieren que la neuropatía puede ser la manifestación clínica de presentación, otros la reportan como un evento tardío en la evolución de la enfermedad. El diseño retrospectivo de la mayoría de los estudios hace más difícil establecer con exactitud el inicio de la neuropatía. Por ejemplo en el estudio de Delalande et al (41) se estudiaron de manera retrospectiva 82 pacientes con diagnóstico

de síndrome de Sjögren primario (SSp), la afectación neurológica precedió el diagnóstico de SSp en 81% de los pacientes.

En el estudio retrospectivo de 509 casos de SSp de Pavlakis et al, se observó que la neuropatía en la mayoría de los casos era un evento tardío con una media de presentación en el curso de la enfermedad de 6 años (42).

El espectro clínico de la afectación neurológica periférica en el SSp es amplio y todo el SNP puede verse afectado a diferentes niveles (nervios craneales, nervios espinales y ganglios de la raíz dorsal) y en todas sus modalidades (sensitiva, motora, autonómica o combinaciones de ellas). Las neuropatías asociadas a SSp descritas de acuerdo a la presentación clínica son:

- 1) Neuropatías sensitivas puras dentro de las cuales encontramos: polineuropatía sensitiva axonal, neuropatía sensitiva atáxica (por lesiones del ganglio de la raíz dorsal) y neuropatía de fibras delgadas
- 2) Neuropatías sensitivo motoras dentro de las cuales encontramos a la polineuropatía axonal sensitivo motora, polirradiculoneuropatía desmielinizante, mononeuropatías y mononeuropatía múltiple
- 3) Neuropatía autonómica.

De las anteriores, las que más frecuentemente se han reportado en las cohortes con mayor número de pacientes con SSp son: polineuropatía axonal sensitiva, polineuropatía sensitivo motora y neuropatía de fibras delgadas (40).

En un grupo de 62 pacientes con diagnóstico de SSp, Goransson et al diagnosticaron neuropatía periférica después de exploración clínica en 17 pacientes, y se documentaron anomalías en las velocidades de conducción nerviosa (VCN) en 34 pacientes (55%) (Incluyendo 8 de los que tuvieron neuropatía por examen clínico) siendo la neuropatía axonal motora (31%) el tipo más frecuente, seguida de neuropatía axonal sensitiva (13%) y por último la neuropatía sensitivo motora (11%) (38)

Sin embargo, en la cohorte de 509 pacientes de Pavlakis et al 15 pacientes tenían síntomas neuropáticos no atribuibles a causas como: síndrome del túnel del carpo,

estenosis espinal o enfermedad de neurona motora, pero después de realizar VCN la incidencia de neuropatía periférica comprobada por clínica y estudios de neurofisiología en SSp se calculó en tan sólo 1.8% (9 pacientes), la variedad más frecuente fue neuropatía axonal sensitiva (5 casos) seguida de neuropatía axonal sensitivo motora (4 casos), encontrando en la mayoría de estos pacientes manifestaciones extraglandulares (7/9 pacientes) y factores de riesgo para desarrollo de linfoma (6/9 pacientes) como: crecimiento parotídeo, componente C4 del complemento bajo y púrpura palpable (42). En un estudio subsecuente, de los 15 pacientes con síntomas neuropáticos y VCN normales, éstos se consideraron como pacientes con probable neuropatía de fibras delgadas, después de excluir cuidadosamente otras posibles causas se realizó biopsia de piel y en 6 de estos pacientes se demostró disminución de la densidad de fibras nerviosas intraepidérmicas, cumpliendo con criterios diagnósticos para neuropatía de fibras delgadas.

Un estudio llevado a cabo por A.L. Fauchais et al, en 14 pacientes con dolor neuropático crónico (síntomas por un período de 18.4 +/- 12.4 meses), afectando manos y pies en la mayoría de los casos (13 pacientes) de distribución predominantemente distal (9 pacientes) se realizó biopsia de piel y se confirmó el diagnóstico de neuropatía de fibras delgadas en 13 casos (43). En 2005, J Chai et al publicaron un estudio de 20 pacientes referidos para evaluación de neuropatía periférica de 2001 a 2003 con SSp, se descartó la presencia de diabetes mellitus, intolerancia a la glucosa, deficiencia de vitamina B12, hipertrigliceridemia, enfermedad autoinmune y paraproteinemia. Los pacientes fueron sometidos a estudios de VCN y aquellos con resultados normales o equívocos fueron sometidos a biopsia de piel (13 pacientes), los resultados fueron los siguientes: la neuropatía más frecuente fue la de fibras delgadas (7/20) seguida de neuropatía sensitiva mixta con características de afección de fibras sensitivas grandes y pequeñas o delgadas (6/20), después la polineuropatía sensitiva axonal (6/20 pacientes) y por último la polineuropatía sensitivo motora axonal (1/20 pacientes) (44). Esto es importante desde el punto de vista clínico, estos últimos estudios sugieren que ésta puede ser la neuropatía más frecuentemente asociada al SSp, por lo tanto, se debe tener una alta sospecha de este tipo de afección del SNP en pacientes con SSp y síntomas neuropáticos crónicos (principalmente disestesias urentes en porción distal de manos y pies) con velocidades de conducción nerviosa reportadas como normales.

La asociación de la neuropatía periférica en el SSp con otras manifestaciones extraglandulares también es motivo de controversia. La mayoría de los estudios sugieren que la neuropatía periférica se asocia con enfermedad glandular benigna (40,45) mientras que otros vinculan la neuropatía con manifestaciones sistémicas graves como vasculitis, púrpura, glomerulonefritis, niveles de C4 bajos y crioglobulinemia así como un mayor riesgo de desarrollo de linfoma (40, 41). De los diferentes tipos de neuropatía, la polineuropatía axonal sensitivo motora es la que se asocia con mayor frecuencia a mayores títulos de anticuerpos anti Ro y factores de riesgo para el desarrollo de linfoma (40). En una cohorte de 1010 pacientes, los individuos con positividad para anti-Ro y anti-La tuvieron la más alta prevalencia de alteraciones sistémicas, entre ellas neuropatía periférica (50).

Cabe mencionar que la neuropatía autonómica pura es el tipo de neuropatía más rara en SSp, sólo unos pocos casos han sido reportados (46-48). Los síntomas pueden ir desde anomalías en la constricción pupilar hasta síntomas urinarios e hipotensión postural incapacitante. Los pacientes con síntomas sicca requieren una evaluación de afectación autonómica debido a que los síntomas sicca son una característica central de la neuropatía autonómica idiopática, en estos pacientes el diagnóstico diferencial con SSp puede ser un reto. En un estudio retrospectivo de 52 pacientes con complejo sicca, el 20% mostró positividad para anticuerpos anti Ro y/o anti La (49).

Respecto a la afección del SNC, en comparación con la afección al SNP, ésta se encuentra menos definida y es motivo de mayor polémica, especialmente en cuanto a su prevalencia, expresión clínica, aproximación diagnóstica y la relación con otros procesos neurológicos como la esclerosis múltiple. La prevalencia de manifestaciones a nivel de SNC varía del 0 al 50%, aunque en las principales cohortes es inferior al 5% (39), tal como se observó en la cohorte más grande de pacientes con SSp a nivel mundial (GEMESS) que incluyó 1010 pacientes (prevalencia del 2%) (50).

En la práctica clínica, el espectro de manifestaciones neurológicas a nivel de SNC del SS primario es muy amplio e incluye formas asintomáticas (lesiones desmielinizantes en sustancia blanca), afectación focal o difusa cerebral, médula espinal o epilepsia. También es frecuente la aparición de alteraciones cognitivas, síntomas psiquiátricos y migraña.

La médula espinal puede afectarse de manera aguda o crónica en el paciente con SSp; a pesar de que es una de las afecciones más frecuentes del SNC, sólo se han descrito cerca de 50 casos. La presentación clínica dominante consiste en mielitis aguda o crónica acompañada en 10-20% de los casos de neuritis óptica. La presentación crónica puede tener un curso similar al de otras enfermedades desmielinizantes como esclerosis múltiple. Los anticuerpos IgG anti-NMO que son altamente específicos (91%) para neuromielitis óptica o enfermedad de Devic, se presentan en el 2% de los pacientes con cuadros de neuromielitis óptica que cumplen criterios de SSp. Por otro lado, estos anticuerpos están ausentes en pacientes con SSp sin afección neurológica en forma de mielitis o neuritis óptica, esto sugiere que la neuromielitis óptica y el SSp son enfermedades que pueden coexistir en algunos pacientes o bien, podrían formar parte de un espectro de enfermedades desmielinizantes; y algo parecido podría ocurrir con la esclerosis múltiple, aunque esta asociación es difícil demostrar por la ausencia de un marcador biológico específico (39).

También se han descrito otras formas de afectación medular como hemorragia subaracnoidea espinal, síndrome de Brown Sequard o enfermedad de motoneurona similar a la esclerosis lateral amiotrófica. Las situaciones que con más frecuencia inducen una mayor complejidad en el diagnóstico diferencial de la afección del SNC en el paciente con SS primario son la presencia de otras enfermedades auto inmunitarias sistémicas, la enfermedad cerebrovascular y la esclerosis múltiple (39).

En la cohorte del grupo de estudio GEMESS los pacientes con factor reumatoide (FR) positivo tuvieron mayor frecuencia de manifestaciones extraglandulares (fenómeno de Raynaud, artritis, vasculitis y afectación del SNC) (50). Asimismo, pacientes con positividad de anticuerpos anti Ro y anti La parecen tener mayor afección de SNC. Es interesante mencionar algunos reportes de casos aislados: pseudotumor cerebral, presentación de neuro Sjögren como esclerosis múltiple progresiva, o mielitis transversa acompañada de disfunción cognitiva (51).

En resumen, las manifestaciones que involucran al sistema nervioso tanto periférico, central o autonómico en el síndrome de Sjögren son amplias y su diagnóstico diferencial puede resultar difícil en la práctica clínica, por lo cual es

importante conocer el comportamiento de este grupo de pacientes así como su relación con marcadores inmunológicos y manifestaciones sistémicas de la enfermedad, para tratar de identificar al individuo que se encuentra en mayor riesgo de desarrollar enfermedad neurológica o extraglandular grave y poder ofrecer un seguimiento y tratamiento oportuno y adecuado.

Planteamiento del problema

La prevalencia de manifestaciones neurológicas del síndrome de Sjögren es variable. No se conocen con exactitud los factores que determinan su presentación en pacientes con síndrome de Sjögren primario y, a este respecto, se ha propuesto que la positividad de anticuerpos anti-SSA y anti-SSB en sangre, al igual que las manifestaciones extraglandulares de la enfermedad podrían estar asociados con actividad a nivel del sistema nervioso, pero los resultados en estudios previos son controversiales.

Pregunta de Investigación

¿Los niveles de anticuerpos anti-SSA y anti-SSB en sangre al momento del diagnóstico de síndrome de Sjögren primario, son más altos en los pacientes con manifestaciones neurológicas que en aquellos sin dichas manifestaciones?

Hipótesis

Los pacientes con manifestaciones neurológicas del síndrome de Sjögren primario tienen niveles más altos de anticuerpos anti-SSA y anti-SSB en sangre al momento del diagnóstico de dicho síndrome.

Justificación

El síndrome de Sjögren primario es una enfermedad asociada con una gran diversidad de manifestaciones a nivel del sistema nervioso. Dentro del espectro clínico de afección neurológica conviene resaltar lo siguiente: la neuropatía sensitiva dolorosa de fibras delgadas –que se ha reportado como la más frecuente- plantea un reto diagnóstico para el clínico, pues los métodos neurofisiológicos convencionales no evalúan este tipo de fibras y por otro lado, los mecanismos fisiopatológicos que determinan la afección predominante a este nivel son poco claros. De igual forma, llama la atención que, en estudios de cohorte los pacientes con afectación del sistema nervioso periférico no desarrollan afección en el neuroeje y viceversa.

Hallazgos en estudios previos han asociado a la positividad de anticuerpos anti-SSA y anti-SSB con actividad neurológica y extraglandular, aunque esta relación también ha sido motivo de controversia. Por otro lado, la positividad de estos marcadores es un criterio diagnóstico para síndrome de Sjögren, por lo cual es esperable en pacientes con esta entidad y no se podría considerar como un predictor sensible para el desarrollo de manifestaciones neurológicas. En el presente estudio se plantea conocer si los pacientes que ya desarrollaron algún tipo de afección neurológica tienen diferencia en los niveles de anticuerpos séricos al momento del diagnóstico de síndrome de Sjögren primario. Esta asociación puede ser relevante para establecer una pauta de seguimiento y exhaustividad diagnóstica ante los síntomas neurológicos asociados al espectro de manifestaciones extraglandulares del síndrome de Sjögren.

Objetivos del estudio

a.- General:

Conocer si existe diferencia en el nivel de anticuerpos séricos anti-SSA y anti-SSB al momento del diagnóstico de síndrome de Sjögren primario, entre los pacientes con manifestaciones neurológicas y aquéllos sin éste tipo de manifestaciones.

b.- Específicos:

1. Describir las características clínicas de los pacientes con síndrome de Sjögren primario

2. Describir la prevalencia de manifestaciones neurológicas en pacientes con síndrome de Sjögren y la variedad más frecuente
3. Describir las manifestaciones extraglandulares no neurológicas más frecuentes en pacientes con síndrome de Sjögren primario

Métodos:

Se trata de un estudio comparativo, observacional de cohorte retrolectiva.

Muestra:

Se incluyeron todos los pacientes con diagnóstico de síndrome de Sjögren primario registrados con expediente activo de la consulta externa de reumatología del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”.

Criterios de Inclusión:

- 1) Pacientes con diagnóstico de síndrome de Sjögren Primario de acuerdo a los Criterios del Colegio Americano de Reumatología

Criterios de Exclusión:

- 1) Pacientes que no tuvieran información completa en el expediente
- 2) Pacientes con síndrome de Sjögren secundario

Definición de variables:

Variable	Tipo	Definición
Síndrome de Sjögren Primario	Categórica	Criterios de Colegio Americano de Reumatología
Manifestación neurológica de síndrome de Sjögren primario	Categórica	Presencia de afección neurológica ya sea a nivel de Sistema nervioso central o periférico atribuible a síndrome de Sjögren documentada en el expediente.
Anticuerpo anti-SSA	Dimensional continua	Título de anticuerpos en sangre al momento del diagnóstico de síndrome de Sjögren
Anticuerpo anti-SSB	Dimensional	Título de anticuerpos en sangre al momento del

	continua	diagnóstico de síndrome de Sjögren
Manifestaciones extraglandulares	Categorica	Afección en órganos diferentes al sistema nervioso y glándulas exocrinas, atribuibles al síndrome de Sjögren primario documentado en el expediente.

Definición covariables:

Variable	Tipo	Definición
Edad	Dimensional continua	Edad expresada en años, al momento del estudio
Género	Dicotómica	Distinción del género humano en hombre o mujer

Desarrollo de Métodos:

Se revisaron los expedientes de pacientes con diagnóstico de síndrome de Sjögren primario, se buscó intencionadamente el nivel de anticuerpos anti-SSA y anti-SSB al momento del diagnóstico del síndrome y posteriormente, se recabó información sobre el desarrollo de manifestaciones neurológicas y extraglandulares durante el seguimiento hasta el momento del estudio.

Análisis estadístico:

Las variables continuas se expresarán como promedio y DE. Las variables continuas se expresarán como promedio y DE, las variables categóricas como proporciones. Para el análisis, se hará la comparación de los niveles de anticuerpos séricos al momento del diagnóstico, entre dos grupos: 1) Pacientes con manifestaciones neurológicas y 2) Pacientes sin manifestaciones neurológicas, se utilizarán pruebas paramétricas (prueba t) o no paramétricas (U de Mann Whitney) de acuerdo a la distribución de las variables. Todas las pruebas se realizarán con un nivel de $p= 0.05$

Consecuencias de la investigación

A partir de la realización de esta investigación, no se generaron ningún tipo de repercusiones en el ámbito legal, económico ni ético

Área de estudio

Expedientes del archivo clínico del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán" (INCMNSZ), que recibieron atención desde 1968 a 2009

RESULTADOS

Se revisaron los expedientes de 259 pacientes con diagnóstico de Síndrome de Sjögren del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán" de los cuales solo 182 pacientes se incluyeron en el estudio por cumplir con los criterios de inclusión.

El 94.5% (n=172) son mujeres, solo el 5.5% (n=10) hombres. La edad promedio fue 60 ± 15.35 años, mínima 21 y máxima 94 años. (Tabla 1 y gráfica 1) El 4.39% (n=8) correspondió a pacientes finados al momento del estudio.

Del total de nuestra población, el 26.3% (n=48) tenía documentado afección neurológica atribuible al síndrome de Sjögren en algún momento de su evolución, la mayoría de ellos (24.7%) a nivel de sistema nervioso periférico (n=45).

Sólo tres pacientes (1.64%) tuvieron manifestaciones en sistema nervioso central, de los cuales, la predominante fue mielitis longitudinal. Ninguna de estas pacientes tuvo positividad para la determinación de bandas oligoclonales en líquido cefalorraquídeo y no encontramos anticuerpos anti-NMO documentados. Cabe resaltar que una paciente tuvo diagnóstico inicial de enfermedad desmielinizante tipo esclerosis múltiple por los hallazgos en el estudio de imagen por resonancia magnética, pero se corroboró diagnóstico de Síndrome de Sjögren por biopsia de glándula salival.

Las manifestaciones neurológicas a nivel de Sistema Nervioso Periférico fueron: polineuropatía sensitivo motora en 8.79% (n=16), neuropatía por atrapamiento en 8.24% (n=15) y de ellas la más común fue el síndrome de túnel del carpo. Sospecha de neuropatía de fibras delgadas en 3.84% (n=7) y finalmente, neuropatía craneal y mononeuritis múltiple en 1% (n=2) cada una de ellas. Es importante resaltar que no se obtuvo confirmación diagnóstica en los pacientes con sospecha de neuropatía de fibras delgadas y tampoco encontramos pacientes con afección autonómica pura. (Tabla 2 y gráfica 2)

El tiempo de evolución del síndrome de Sjögren al momento de la afección neurológica fue el siguiente: la enfermedad neurológica precedió al diagnóstico en 3.2% (n=6), menos de un año en 5% (n=9), 1-5 años en 5.49% (n=10) entre 6 y 10 años en 3.84% (n=7) y después de 10 años en 8.79% (n=16). (Tabla 4 y gráfica 4)

El tratamiento de las manifestaciones neurológicas fue expectante en 36 (19.7%) pacientes, sólo siete pacientes recibieron tratamiento inmunosupresor (3.84%) y cinco (2.74%) recibieron tratamiento sintomático. A pesar de ello, la discapacidad solamente se presentó en cinco pacientes (tres pacientes con mielitis longitudinal y dos con neuropatía sensitivo motora).

Las manifestaciones extraglandulares fueron más frecuentes en el subgrupo de pacientes sin afección neurológica, ya que estuvieron presentes en el 22% (n=40) y en el grupo de pacientes con afección neurológica únicamente en 11% (n=20) (Tabla 3 y gráfica 3). Las manifestaciones que encontramos fueron: enfermedad pulmonar intersticial (17 pacientes) seguida de nefropatía, la más común la acidosis tubular renal tipo 1 (11 pacientes) y vasculitis cutánea (6 pacientes). Es importante mencionar que en dos pacientes, la acidosis tubular renal distal generó hipopotasemia severa que condicionó parálisis flácida, constituyendo la manifestación inicial del síndrome de Sjögren.

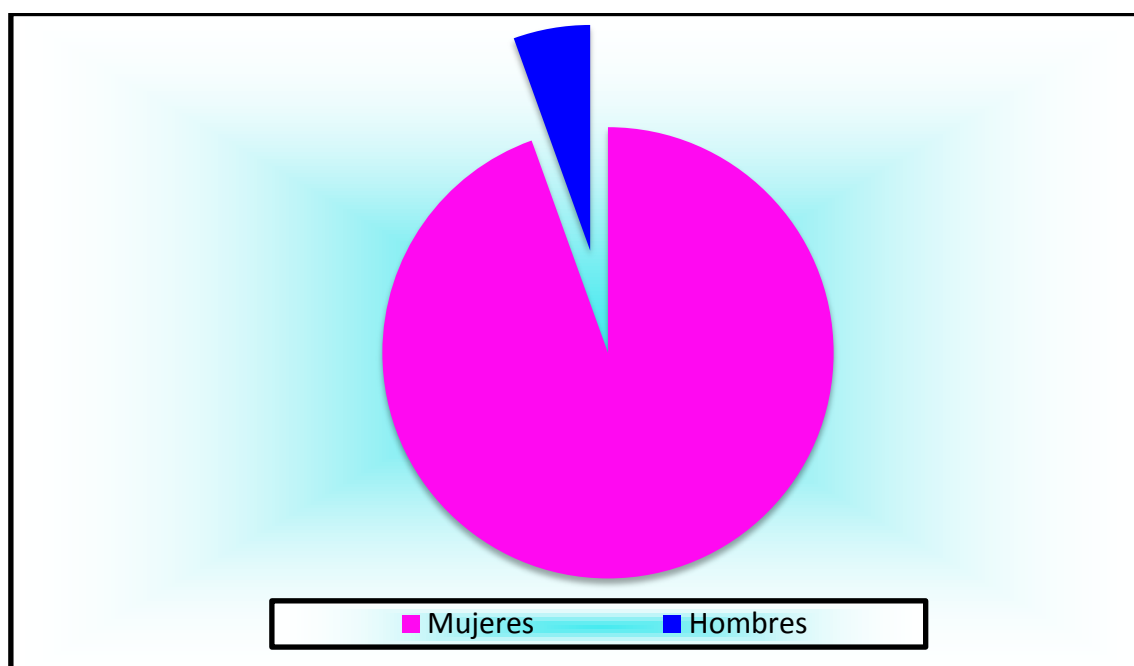
La enfermedad autoinmune asociada que se encontró con mayor frecuencia fue hipotiroidismo primario en 12% (n=22), en la mayoría de los casos asociado a títulos positivos para anticuerpos antitiroideos (anti tiroglobulina y anti peroxidasa tiroidea),

acorde con lo descrito en la literatura, seguido de hepatitis autoinmune en 3.84% (n=7) y cirrosis biliar primaria en 2.74% (n=5).

Los niveles de anticuerpos no estuvieron disponibles en el 100% de la población. Sin embargo, se realizó una comparación de medias entre los pacientes con y sin manifestaciones neurológicas. Al comparar la edad y los niveles de anticuerpos anti-SSA, anti-SSB, Anticuerpos antinucleares y factor reumatoide al momento del diagnóstico entre los pacientes con y sin afección neurológica, no encontramos diferencias estadísticamente significativas. (Tabla 5, gráficas 5-7)

Número de pacientes	259
Pacientes incluidos en el estudio	182
Mujeres	172 (94.5%)
Hombres	10 (5.5%)
Edad en años	60 ± 15.35 (21-94)

Tabla 1. Datos demográficos de la población estudiada

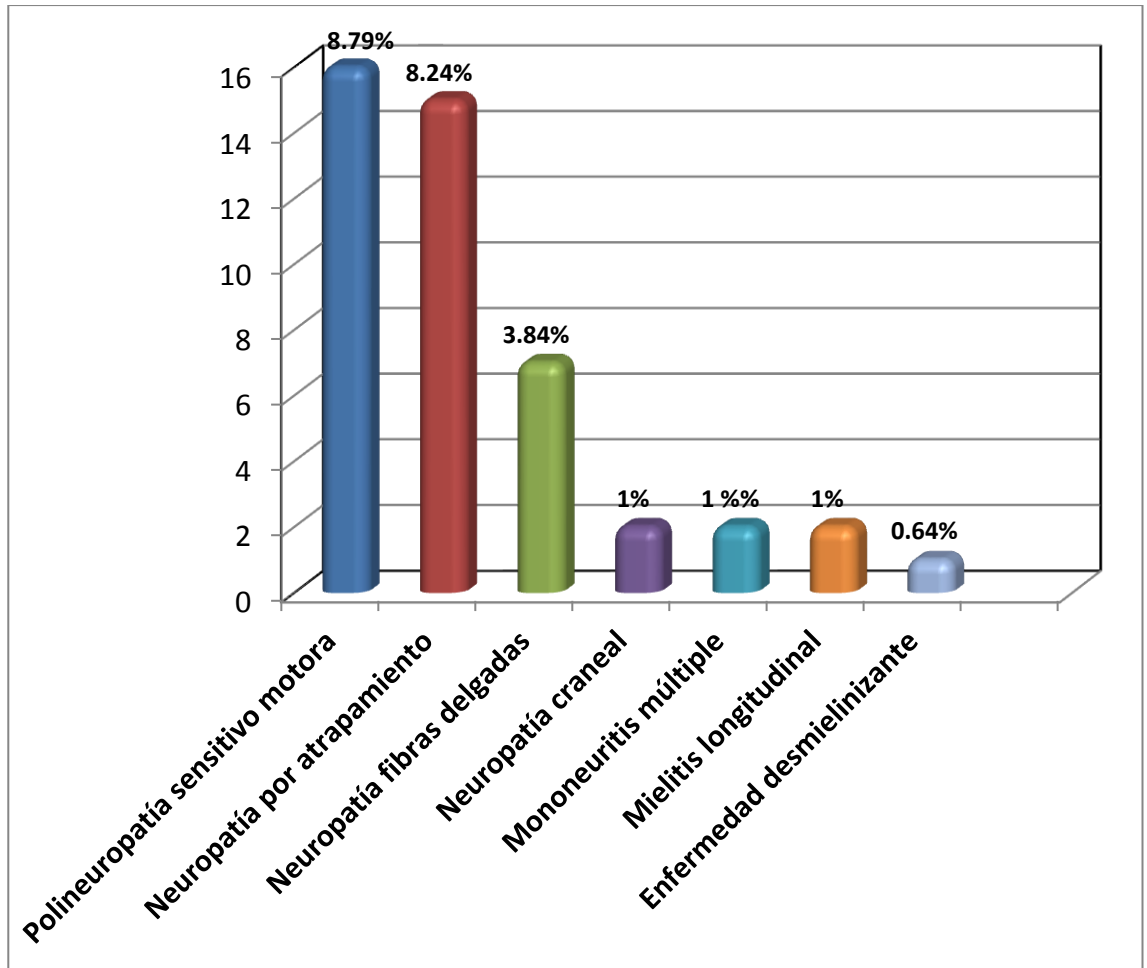


Gráfica 1. Datos demográficos de la población

	N=182 (%)
Pacientes sin manifestaciones neurológicas	134 (73.7%)
Pacientes con manifestaciones neurológicas	
<i>Sistema Nervioso Periférico</i>	
Polineuropatía sensitivo motora	16 (8.79)
Neuropatía por atrapamiento	15 (8.24)
Neuropatía fibras delgadas	7 (3.84)
Neuropatía craneal	2 (1)
Mononeuritis múltiple	2 (1)
<i>Sistema Nervioso Central</i>	2 (1)
Mielitis longitudinal	1 (0.64)
Enfermedad desmielinizante	
Total	182 (100)

Tabla 2. Prevalencia de manifestaciones neurológicas del Síndrome de Sjögren Primario

Gráfica 2. Manifestaciones neurológicas en pacientes con SSP



Pacientes sin afección neurológica	40 (22%)
Pacientes con afección neurológica	20 (11%)

Tabla 3. Manifestaciones extraglandulares de síndrome de Sjögren primario de la población estudiada

Gráfica 3 Manifestaciones extraglandulares de síndrome de Sjögren

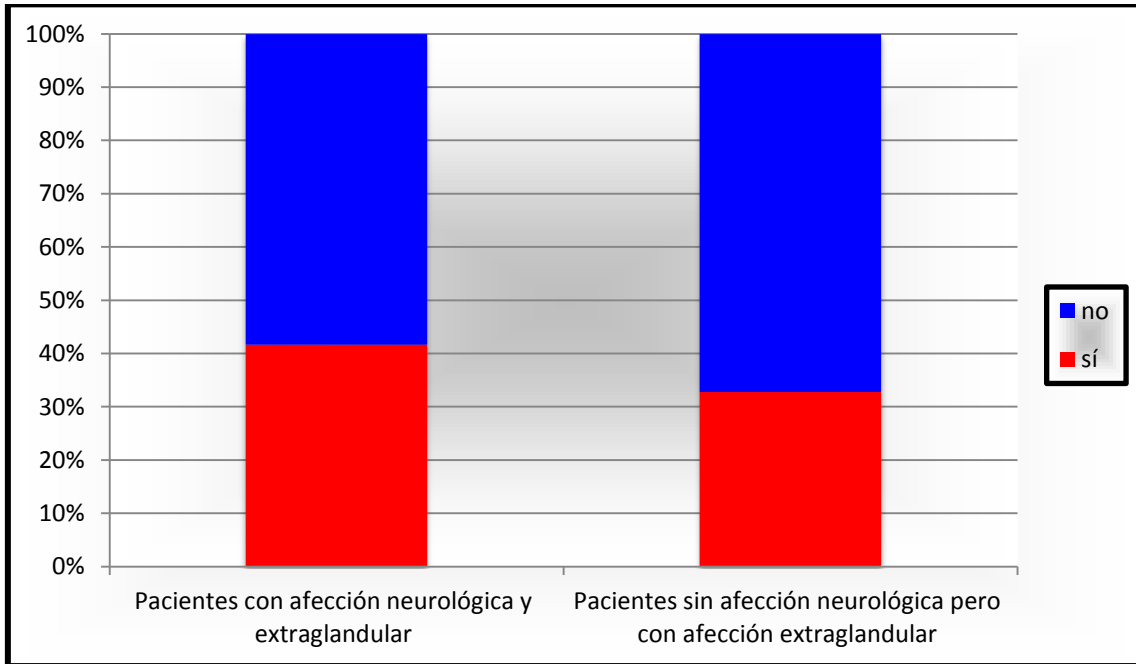
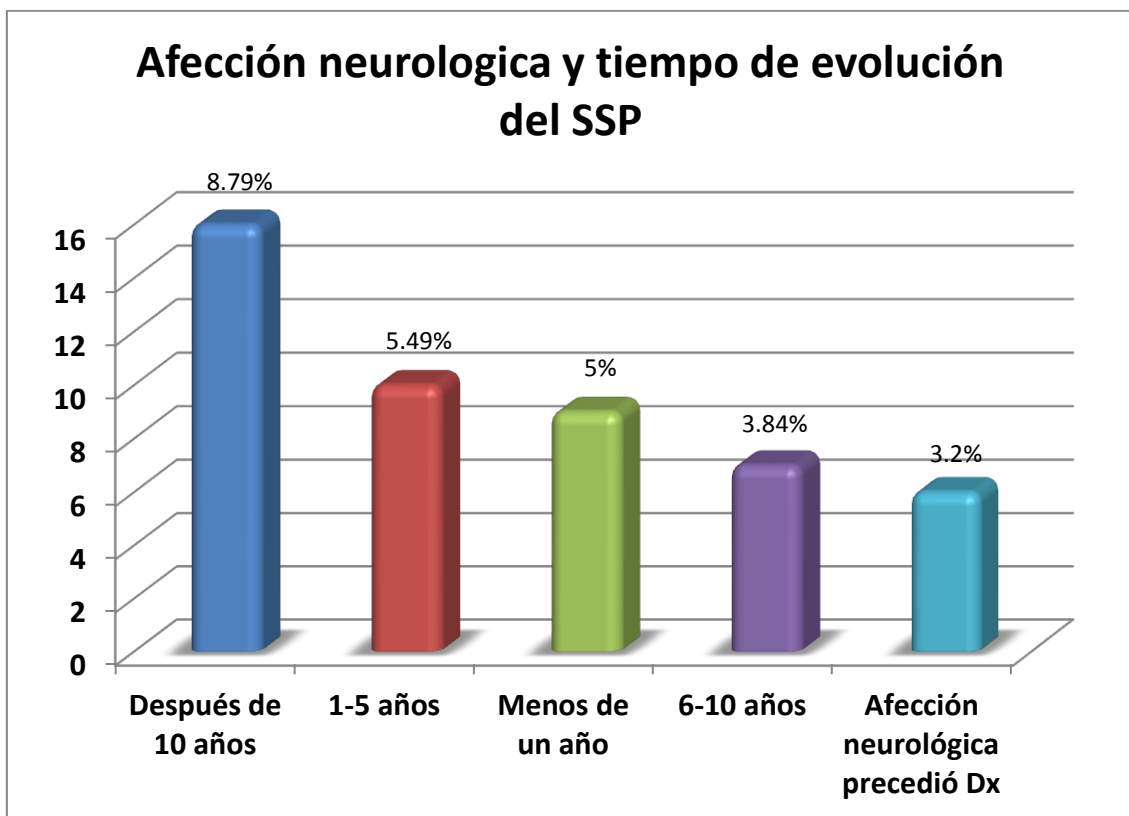


Tabla 4 Tiempo de evolución de manifestaciones neurológicas

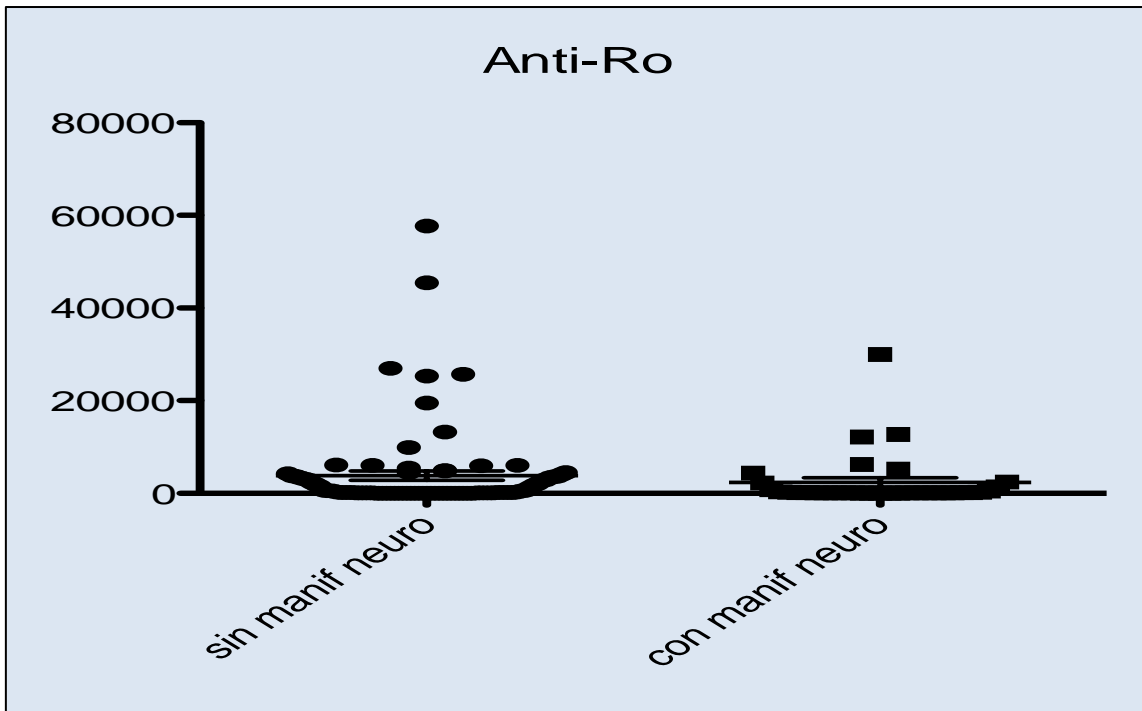
Tiempo de evolución	n=48 (%)
Afección neurológica precedió al diagnóstico	6 (3.2)
Menos de un año	9 (5)
1-5 años	10 (5.49)
6-10 años	7 (3.84)
>10 años	16 (8.79)
Total	48 (26.3)

Gráfica 4:

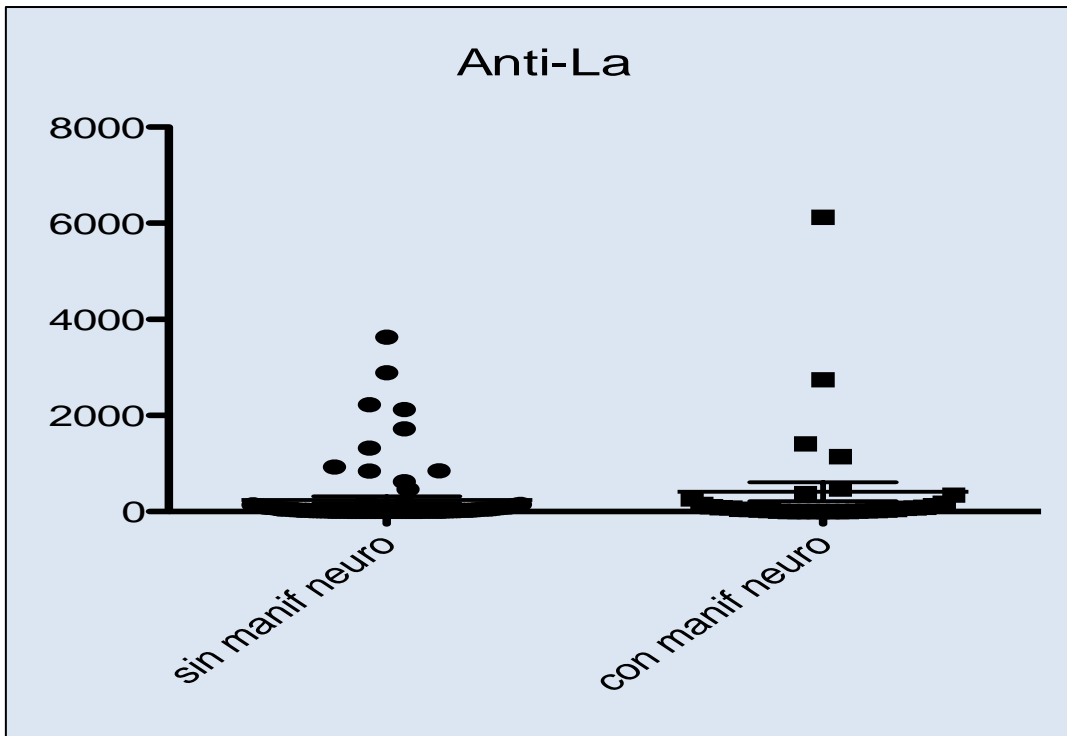


Anticuerpo	No. Pacientes con valores disponibles (%)		U Mann-Whitney	P
	Con manifestaciones neurológicas (n=48)	Sin manifestaciones neurológicas (n=134)		
Anti-SSA	45 (93.7%)	121 (90.2%)	1362	0.7351
Anti-SSB	44 (91.6%)	121 (90.2%)	1244	0.3003
Factor Reumatoide	42 (87.5%)	107 (79.8%)	878	0.3690

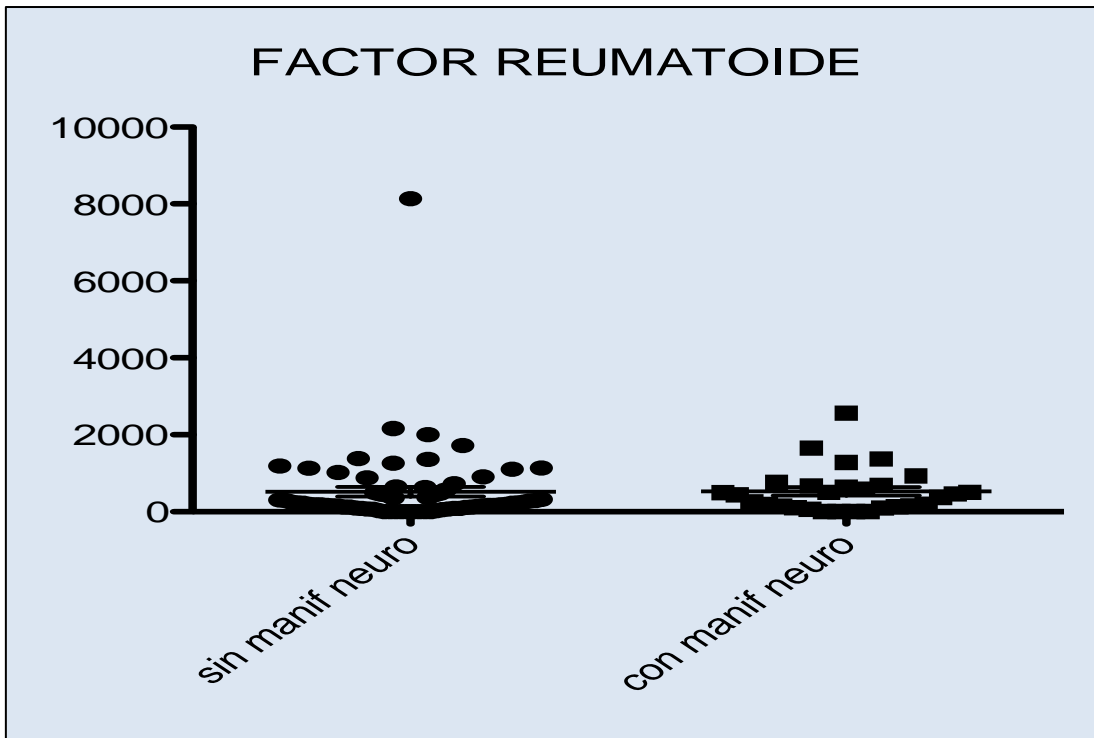
Tabla 5 Anticuerpos séricos y factor reumatoide al momento del diagnóstico en pacientes con Síndrome de Sjögren



Gráfica 5. Relación de niveles de anticuerpos anti Ro en pacientes con y sin afección neurológica en SSP



Gráfica 6. Relación de niveles de anticuerpos anti Ro en pacientes con y sin afección neurológica en SSP



Gráfica 7. Relación de niveles de factor reumatoide en pacientes con y sin afección neurológica en SSP

DISCUSION

Los resultados del presente estudio, muestran una prevalencia relativamente baja de manifestaciones neurológicas a nivel de sistema nervioso en la población de estudio. Al comparar los niveles de autoanticuerpos entre los pacientes con y sin afección neurológica, no encontramos diferencia significativa y por lo tanto, no podemos rechazar la hipótesis nula. Pero podemos sugerir que el desarrollo de manifestaciones neurológicas de esta enfermedad, no tuvieron relación con los niveles de anticuerpos al momento del diagnóstico y seguramente, existen otros determinantes que aún son inciertos. Quizá la falta de relación de niveles elevados de autoanticuerpos anti Ro y anti La sea que solo se midió el nivel de los anticuerpos al momento del diagnóstico del síndrome de Sjogren primario, aunado a ello, los niveles de anticuerpos no estuvieron disponibles en la totalidad de nuestra población y ello representa una limitación del presente estudio. Sería interesante realizar un estudio prospectivo con mediciones seriadas de estos anticuerpos, e incluso medirlos al momento del diagnóstico de las manifestaciones neurológicas.

A diferencia de lo reportado en la literatura, no encontramos a la neuropatía sensitiva dolorosa de fibras delgadas como la más frecuente; esto se puede explicar en cierta medida, por la falta de disponibilidad de la biopsia cutánea en nuestro medio para corroborar el diagnóstico. En cambio, encontramos a la polineuropatía sensitivo motora como la más común y la neuropatía por atrapamiento, aunque éste hallazgo deberá tomarse con reserva, debido a la asociación concomitante de síndrome de Sjögren primario con enfermedad tiroidea autoinmune en esta población.

En cuanto a la afección del sistema nervioso central, la presencia de mielopatía longitudinal y desmielinización supratentorial en una paciente, nos plantea la posibilidad de que estos pacientes pudieran corresponder a un espectro de la enfermedad con sobreposición de neuromielitis óptica, pues de manera interesante, éstos pacientes no tenían afección de sistema nervioso periférico y por su parte, aquéllos con alteraciones en sistema nervioso periférico no tenían datos clínicos que hicieran sospechar lesión en el neuroeje. Desafortunadamente, los anticuerpos anti-NMO no están disponibles en nuestro medio y ello constituye una limitante en el estudio diagnóstico de estos enfermos.

De igual forma, a diferencia de lo descrito en la literatura, no encontramos mayor afección extraglandular de pacientes con síndrome de Sjögren y afección neurológica. Es posible que este hallazgo se relacione con la baja prevalencia de manifestaciones neurológicas encontrada en nuestra población. Este hallazgo, a su vez, podría estar relacionado en la naturaleza retrolectiva del presente trabajo, pero establece un precedente para sensibilizar a los especialistas encargados del seguimiento de estos pacientes y fundamentar el estudio dirigido del sistema nervioso (a diferentes niveles, incluyendo el autónomo) en pacientes con síndrome de Sjögren primario.

En relación a la afección cronológica de esta población, lo más común fue después de 10 años de diagnóstico y de forma poco frecuente, la manifestación neurológica constituyó el síntoma inicial. Desconocemos si existe afección subclínica en etapas más tempranas de la enfermedad y para ello, sería conveniente la realización de otro tipo de estudio.

Finalmente, el tratamiento fue expectante en la mayor parte de nuestra población y aún cuando la discapacidad no fue común en esta cohorte de pacientes, convendría dar tratamiento sintomático y rehabilitación para los pacientes con manifestaciones neurológicas del Síndrome de Sjögren.

BIBLIOGRAFIA

1. Mirube J. HenrikSjögren, 1899-1966., *Ocular Surf.* 2010 Jan; 8 (1):2-7.
2. Y. Peri et al. Sjögren´s syndrome, the old and the new. *Best Pract Res ClinRheumatol* 26 (2012) 105-117
3. Tzioufas AG, Voulgarelis M. Update on Sjögren´s syndrome autoimmune epithelitis: from classification to increased neoplasias. *Best Pract Res ClinRheumatol* 2007;21:989-1010.
4. C.P. Mavragani, H.M. Moutsopoulos. The geoepidemiology of Sjögren´s syndrome. *Autoimmunity Reviews* 9 (2010) A305-A310
5. C Vitali 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
6. ElkeTheander et al. Relationship of Sjögren Syndrome to Other Connective Tissue and Autoimmune Disorders. *Rheum Dis Clin N Am* (2008) 935-947
7. Manoussakis MN, Kapsogeorgou EK. The role of epithelial cells in the pathogenesis of Sjögren syndrome. *Clin Rev Allergy Immunol* 2007;32 (3):225-30
8. S.C. Shiboski et al. American College of Rheumatology Classification Criteria for Sjögren Syndrome: A Data-Driven, Expert Consensus Approach in the Sjögren´s International Collaborative Clinical Alliance Cohort. *Arthritis Care and Research*, 64, april 2012, p 475-487.
9. VeliYazisiz et al. Diagnostic performance of minor salivary gland biopsy, serological and clinical data in Sjögren´s syndrome: a retrospective analysis. *RheumatolInt* (2009) 29; 403-409.
10. Asmussen K, Andersen V, Bendixen G, et al. A new model for classification of disease manifestations in primary Sjögren´s syndrome: evaluation in a retrospective long term study. *Journal of Internal Medicine* 1996: 239 (6): 475-82.
11. Lindvall B, Bengtsson A, Ernerudh J, Eriksson P. Subclinical myositis is common in primary Sjögren´s syndrome and is not related to muscle pain. *Journal of Rheumatol* 2002;29(4):717-25.
12. HU Rehman. A woman with generalized weakness, hypokalemia and metabolic acidosis. *BMJ* 2012; 344:2545
13. Ren H, Wang WM, Chen XN, Zhang W et al. Renal involvement and followup of 130 patientes with primary Sjögren´s syndrome. *J Rheumatol* 2008 Feb;35 (2):278-84.
14. Jara LJ, Navarro C, Brito ZerónMdel P, et al. Thyroid disease in Sjögren´s syndrome. *Clinical Rheumatology* 2007;26(10):1601-6.
15. Bernacchi E, Amato L, Paroid A, et al. Sjögren´s syndrome: a retrospective review of the cutaneous features of 93 patients by the Italian Group of Immunodermatology. *Clinical and ExpRheumatol* 2004;22(1):55.
16. EkstromSmedby K, Vajdic CM, Falster M, et al. Autoimmune disorders and risk of non-Hodgkin lymphoma subtypes: a pooled analysis within the Inter Lymph Consortium. *Blood* 2008;111(8):4029-38
17. Ioannidis JP, Vassiliou VA, Moutsopoulos HM, et al. Long term risk of mortality and lymphoproliferative disease and predictive classification of primary Sjögren´s syndrome. *Arthritis and Rheumatism* 2002;46(3):741-47.
18. Lazarus MN, Isenberg DA. Development of additional autoimmune diseases in a population of patients with primary Sjögren´s syndrome. *Ann Rheum Dis* 2005;64(7):1062-4.
19. Montano-Loza A, Crispín-Acuna J, Remes-Troche J, et al. Abnormal hepatic biochemistry and clinical liver disease in patients with primary Sjögren´s syndrome. *Ann Hepatol* 2007;6(3):150-5.
20. Chiara Baldini et al. A Clinical Prediction Rule for Lymphoma Development in Primary Sjögren´s syndrome. *J Rheumatol* 2012;39:804-808.
21. John H. Stone, Yoh Zen, VikramDeshpande. IgG4 related disease. *The New England Journal of Medicine* 2012;366:539-51.
22. Hiroki Takahashi et al. The immunobiology and clinical characteristics of IgG4 related diseases. *Journal of Autoimmunity*, article in press (2012) 1-4.
23. Josiah Chai, Eric L. Logigian. Neurological manifestations of primary Sjögren´s syndrome. *Current Opinion in Neurology* 2010;23:509-513.
24. Andonopoulos AP, Lagos G, Drosos AA, Moutsopoulos HM. Neurologic involvement in primary Sjögren´s syndrome: a preliminary report. *JAutoimmun* 1989;2:485-5.
25. Andonopoulos AP, Lagos G, Drosos AA, Moutsopoulos HM. The spectrum of neurological involvement in Sjögren´s syndrome. *Br J Rheumatol* 1990;29:21-3.

26. Barendregt PJ, et al. Involvement of the peripheral nervous system in primary Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis* 2001;60:876-81.
27. Binder A, Snaith ML, Isenberg D. Sjögren's syndrome: a study of its neurological complications. *Br J Rheumatol* 1988;27:275-80.
28. Gemignani F, Marbini A, Pavesi G, et al. Peripheral neuropathy associated with primary Sjögren's syndrome. *J NeurolNeurosurgPshychiatry* 1994;57:983-6.
29. Govoni M, Bajocchi G, Rizzo N, et al. Neurological involvement in primary Sjögren's syndrome: clinical and instrumental evaluation in a cohort of Italian patients. *ClinRheumatol* 1999;18:299-303.
30. Harboe E, Tjensvoll AB, Maroni S, Goransson LG, Greve OJ, Beyer MK, et al. Neuropsychiatric syndromes in patients with systemic lupus erythematosus and primary Sjögren's syndrome: a comparative population based study. *Ann Rheum Dis*. 2009;68:1541-6,
31. Lafitte C, Amoura Z, Cacoub P, Pradat Diehl, et al. Neurological complications of primary Sjögren's syndrome. *J Neurol* 2001;248:577-84.
32. Lopate G, Pestronk A, Al-Lozi M, Lynch T, Florence J, Miller T, et al. Peripheral neuropathy in an outpatient cohort of patients with Sjogren's syndrome. *Muscle Nerve* 2006;33:672-6.
33. Mauch E, Volk C, Kratzsch G, Krapf H, Kornhuber HH, Laufen H, et al. Neurological and neuropsychiatric dysfunction in primary Sjogren's syndrome. *ActaNeurolScand* 1994;89:31-5.
34. [Ramos-Casals M, Solans R, Rosas J, Camps MT, Gil A, Del Pino-Montes J, et al. Primary Sjogren syndrome in Spain: clinical and immunologic expression in 1010 patients. *Medicine (Baltimore)* 2008;87:210-9.
35. Skopouli FN, Dafni U, Ioannidis JP, Moutsopoulos HM. Clinical evolution, and morbidity and mortality of primary Sjogren's syndrome. *Semin Arthritis Rheum* 2000;29:296-304.
36. Vrethem M, Lindvall B, Holmgren H, Henriksson KG, Lindstrom F, Ernerudh J. Neuropathy and myopathy in primary Sjogren's syndrome: neurophysio-logical, immunological and muscle biopsy results. *Acta NeurolScand* 1990; 82:126-31.
37. Pavlakis PP, Alexopoulos H, Kosmidis ML, Stamboulis E, Routsias JG, Tzartos SJ, et al. Peripheral neuropathies in Sjogren syndrome: a new reap-praisal. *J NeurolNeurosurg Psychiatry*; 2010
38. Goransson LG, Herigstad A, Tjensvoll AB, Harboe E, Mellgren SI, Omdal R. Peripheral neuropathy in primary Sjogren syndrome: a population-based study. *Arch Neurol* 2006;63:1612-5.
39. Marta Ramírez, Manuel Ramos-Casals, Francesc Graus. Afección del sistema nervioso central en el síndrome de Sjogren primario. *MedClin (Barc)* 2009;133(9):349-359
40. P.P. Pavlakis, H. Alexopoulos, M.L. Kosmidis, I. Mamali, H.M. Moutsopoulos, A.G. Tzioufas, M.C. Dalakas. Peripheral neuropathies in Sjögren's syndrome: A critical update on clinical features and pathogenetic mechanisms.
41. Sophie Delalande, et al. Neurologic Manifestations in Primary Sjögren's syndrome: A study of 82 patients. *Medicine* 2004;83:280-291.
42. P.P Pavlakis et al. Peripheral neuropathies in Sjögren's syndrome: a new reappraisal. *J NeurolNeurosurg Psychiatry* 2011;82:798-802.
43. A.L. Fauchais, L. Richard, G. Gondran, K. Ghorab, S. Palat, H. Bezanahary, et al. Neuropathie des petitesfibresau cours du syndrome de Sjögren primitif. *La Revue de médecine interne* 32(2011)142-148.
44. J. Chai, D.N. Hermann, M. Stanton, et al. Painful small fiber neuropathy in Sjögren's syndrome. *Neurology* 2005;65:925
45. Mori K, Ijima M, Koike H, Hattori N, Tanaka F, Watanabe H, et al. The wide spectrum of clinical manifestations in Sjögren's syndrome-associated neuropathy. *Brain* 2005;128:2518-34.
46. Barendregt PJ, Markusse HM, Man In't Veld AJ. Primary Sjögren syndrome presenting as autonomic neuropathy. Case report. *Neth J Med* 1998;53:196-200.
47. Sorajja P, Poirier MK, Bundrick JB, Matteson EL. Autonomic failure and proximal skeletal myopathy in a patient with primary Sjögren syndrome. *Mayo ClinProc* 1999;74:695-7.
48. Andonopoulos AP, Ballas C. Autonomic cardiovascular neuropathy in primary Sjögren syndrome. *RheumatolInt* 1995;15:127-9.
49. R. Alan Wright, Ian A. Grant, Phillip A. Low. Autonomic neuropathy associated with sicca complex. *Journal of Autonomic Nervous System* (1999) 75:70-76.
50. Ramos-Casals M, Solans R, Rosas J, Camps MT, Gil A, Del Pino Montes J, GEMESS StudyGroup, et al. Primary Sjögren syndrome in Spain: clinical and immunologic expression in 1010 patients. *Medicine (Baltimore)* 2008;87:210-19
51. Laure Michel, FrédériqueToulgoat, Hubert Desal. Atypical Neurologic complications in Patients with Primary Sjögren Syndrome. *Semin Arthritis Rheum*. Article in Press