



Revisión

Síndrome de Sjögren

Pilar Brito-Zerón^{a,b}, Soledad Retamozo^{b,c,d} y Manuel Ramos-Casals^{b,e,f,*}^a Research and Innovation Group in Autoimmune Diseases, Sanitas Digital Hospital, Hospital-CIMA-Centre Mèdic Milenium Balmes Sanitas, Barcelona, España^b Línea de investigación de Sjögren del Grupo de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas (GEAS), Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI), España^c Servicio de Reumatología, Hospital Universitari Parc Taulí, Sabadell, Barcelona, España^d Servicio de Reumatología, Hospital Quirón Salud, Barcelona, España^e Departament de Medicina, Universitat de Barcelona, Barcelona, España^f Servicio de Enfermedades Autoinmunes, Institut Clínic de Medicina i Dermatologia (ICMiD), Hospital Clínic, Barcelona, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 28 de julio de 2022

Aceptado el 28 de octubre de 2022

On-line el 15 de diciembre de 2022

Palabras clave:

Síndrome de Sjögren
Sequedad
Enfermedad sistémica
Crioglobulinemia
Linfoma
Rituximab

RESUMEN

En 1933, el oftalmólogo sueco Hendrik Sjögren fue el primero en plantear que detrás de la sequedad que presentaban varios de sus pacientes podía existir una enfermedad sistémica relacionada con una respuesta inmune anormal. Desde entonces, se utilizó el término síndrome de Sjögren (*Sjögren's syndrome*, SjS), aunque se consideró como un trastorno menor e infrecuente respecto a otras enfermedades autoinmunitarias sistémicas (EAS) y, consecuentemente, con escaso interés tanto en la investigación clínica como en la evaluación de tratamientos específicos. La irrupción de las nuevas tecnologías a finales del siglo xx impulsó rápidamente el desarrollo de proyectos internacionales de gran impacto y difusión que han cambiado por completo este escenario, y en los últimos 20 años se ha avanzado de forma significativa en conocer los principales determinantes epidemiológicos y los mecanismos patogénicos, aumentar la precisión diagnóstica, y diseñar estrategias terapéuticas específicas e individualizadas. Hoy en día, el SjS es una de las EAS más frecuentes, su afectación es indudablemente sistémica y va más allá de la sequedad, y la identificación de los principales factores pronóstico permite un seguimiento personalizado y, por tanto, un diagnóstico precoz de las principales complicaciones que permite la instauración de intervenciones terapéuticas tempranas que eviten lesiones graves e irreversibles.

© 2022 Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Sjögren syndrome

ABSTRACT

In 1933, the Swedish ophthalmologist Hendrik Sjögren was the first to suggest that behind the dryness that several of his patients presented, there could be a systemic disease related to an abnormal immune response. Since then, the term Sjögren's syndrome (SjS) has been used and it has been considered a minor and infrequent disorder compared to other systemic autoimmune diseases (SAD) and, consequently, with little progress both in clinical and therapeutic research. The emergence of new technologies at the end of the 20th century rapidly promoted the development of international projects of great impact and diffusion, which have completely changed this scenario, and in the last 20 years significant progress has been made in understanding the main epidemiological determinants and pathogenic mechanisms to increase the diagnostic accuracy and to design specific and individualized therapeutic strategies. Currently, SjS should be considered one of the most frequent SADs with an undoubtedly systemic phenotype beyond dryness, in which the identification of prognostic factors can allow personalized follow-up and, therefore, early therapeutic interventions that avoid severe, irreversible outcomes.

© 2022 Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Keywords:

Sjögren syndrome
Dryness
Systemic disease
Cryoglobulinemia
Lymphoma
Rituximab

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: mramos@clinic.cat (M. Ramos-Casals).

Introducción

El síndrome de Sjögren (*Sjögren's syndrome*, SjS) es una enfermedad autoinmunitaria sistémica (EAS) que produce una disfunción de las glándulas secretoras exocrinas con la consecuente sequedad de las principales superficies mucosas¹. Los principales síntomas son la sequedad oral y ocular, junto con síntomas de afectación general (fatiga, dolor crónico), afectación de órganos internos y un riesgo incrementado de desarrollar neoplasias hematológicas². Las exploraciones diagnósticas objetivan la disfunción glandular, pero el origen autoinmune de la enfermedad se confirma mediante la presencia en sangre de los autoanticuerpos anti-Ro y la demostración histopatológica de un infiltrado linfocitario que afecta de forma focal y específica a zonas perivasculares y periductales de las glándulas salivales. A pesar de que todas estas características definen un marco etiopatogénico específico común para la gran mayoría de los pacientes, históricamente se ha seguido utilizando de forma errónea el término «síndrome»³.

Epidemiología

El estudio de base poblacional más amplio y reciente ha estimado que el SjS afecta a una de cada 400 personas⁴. No es, por tanto, una enfermedad rara. El SjS presenta la proporción de género más desequilibrada entre las EAS, ya que cerca del 95% de las personas afectadas son mujeres⁵. Se diagnostica principalmente entre la cuarta y la sexta década de la vida, siendo poco frecuente en edades posteriores (alrededor del 10% de las personas tienen más de 75 años al diagnóstico)⁶ y excepcional en niños (1%)⁷. La expresión fenotípica en el momento del diagnóstico está fuertemente ligada a la edad, con una mayor frecuencia de afectación glandular-adenopática y marcadores inmunológicos conforme menor sea la edad en el momento del diagnóstico, y de sequedad de boca y afectación pulmonar a mayor edad⁸. Los factores étnicos y geográficos también influyen, incluyendo una edad al diagnóstico menor y una mayor actividad sistémica en personas negras/afroamericanas, una mayor afectación en mujeres y menor frecuencia de sequedad en personas asiáticas, o una mayor actividad sistémica en personas de los países del sur de cada continente^{9,10}.

Etiopatogenia

Es una enfermedad causada por una alteración en el funcionamiento del sistema inmunológico, aunque no se han identificado los principales factores etiopatogénicos. Como en la mayoría de las EAS, la principal hipótesis etiopatogénica propuesta es la combinación individual de factores ambientales y factores personales.

Los virus se han considerado desde hace décadas como factores capaces de iniciar el proceso etiopatogénico autoinmune, especialmente aquellos que pueden infectar de forma latente las glándulas salivales, como el virus del Epstein-Barr, el virus linfotrópico T humano tipo 1 o el virus de la hepatitis C¹¹. También se han implicado fármacos como los inhibidores de puntos de control que se utilizan en pacientes con cáncer y que producen una enfermedad similar al SjS, aunque con un perfil muy diferente (mayoría de hombres y con un perfil serológico predominantemente inmunonegativo)¹². Algunos estudios han planteado un mayor riesgo en personas que trabajan en contacto con disolventes orgánicos, mientras que el hábito tabáquico se ha asociado con un menor riesgo de desarrollar la enfermedad y una menor prevalencia de sialoadenitis focal¹³.

Respecto a los factores personales, el SjS está considerado una enfermedad poligénica no hereditaria y, por tanto, es poco frecuente ver casos diagnosticados en una misma familia, aunque el riesgo de desarrollar la enfermedad es entre 10 y 20 veces superior

Tabla 1

Manifestaciones clínicas y presentaciones sistémicas ante las que descartar un síndrome de Sjögren subyacente

Escleritis recurrente idiopática
Lupus cutáneo subagudo
Vasculitis leucocitoclástica
Parálisis hipopotasémica
Nefrocalcinosis
Enfermedad pulmonar intersticial
Neuronopatía atáxica
Ataxia cerebelosa
Neuritis óptica
Mielitis
Meningitis aséptica
Miositis por cuerpos de inclusión
Púrpura trombocitopénica idiopática
Anemia hemolítica autoinmune

en los hermanos, padres e hijos de personas con SjS. La transmisión familiar estimada (heredabilidad más contribución ambiental compartida) podría llegar a explicar la mitad de los diagnósticos¹⁴. No hay ninguna alteración genética específica que hoy en día se utilice como factor pronóstico de desarrollo de la enfermedad, o que influya claramente en su expresión fenotípica.

El modelo etiopatogénico más ampliamente aceptado actualmente se centra en el desarrollo de una epitelitis autoinmune¹⁵, que se iniciaría por la hiperactividad del sistema del interferón tipo 1 desencadenada por noxas externas (virus, tóxicos)⁵. Como consecuencia se produciría una respuesta anómala de linfocitos T y B a autoantígenos expresados anormalmente por el epitelio glandular (por ejemplo, ribonucleoproteínas Ro y La), con la posterior liberación de citocinas proinflamatorias y otros mediadores. La epitelitis autoinmune no explicaría todo el espectro fenotípico de la enfermedad, por lo que se han propuesto otros mecanismos etiopatogénicos (disfunción neuroendocrina)¹⁶.

Clínica

La expresión fenotípica de la enfermedad es amplia, aunque las principales presentaciones clínicas son la afectación predominante de la sequedad (la más habitual), el predominio de la afectación general caracterizada por fatiga y cansancio crónicos (fenotipo similar a un síndrome de hipersensibilización central [SHC]), o la afectación autoinmune multiorgánica, que incluye manifestaciones sistémicas que pueden ser la primera manifestación de la enfermedad (tabla 1)¹⁷.

Afectación glandular

Se puede manifestar clínicamente de forma crónica como síntomas de sequedad, o aguda como inflamación macroscópica de las glándulas. La sequedad de los ojos y de la boca son los síntomas más comunes de la enfermedad (90%). La falta de saliva produce boca seca y altera la capacidad de hablar y deglutir alimentos, aumentando el riesgo de desarrollar caries. La falta de lágrimas se manifiesta con la típica «sensación de arenilla» en los ojos, un picor constante y enrojecimiento conjuntival con infecciones frecuentes. La disfunción glandular también produce sequedad del tracto respiratorio superior y la orofaringe, de la piel, y sequedad vaginal. La inflamación aguda de las glándulas se observa típicamente en las parótidas (10-20%), es más frecuente en niños y adultos jóvenes^{7,18}, y es un dato altamente indicativo de la enfermedad si se acompaña de síndrome seco (fig. 1).

Afectación general

Los síntomas típicos son la fatiga y el dolor musculoesquelético crónicos, que pueden tener un impacto mucho mayor en

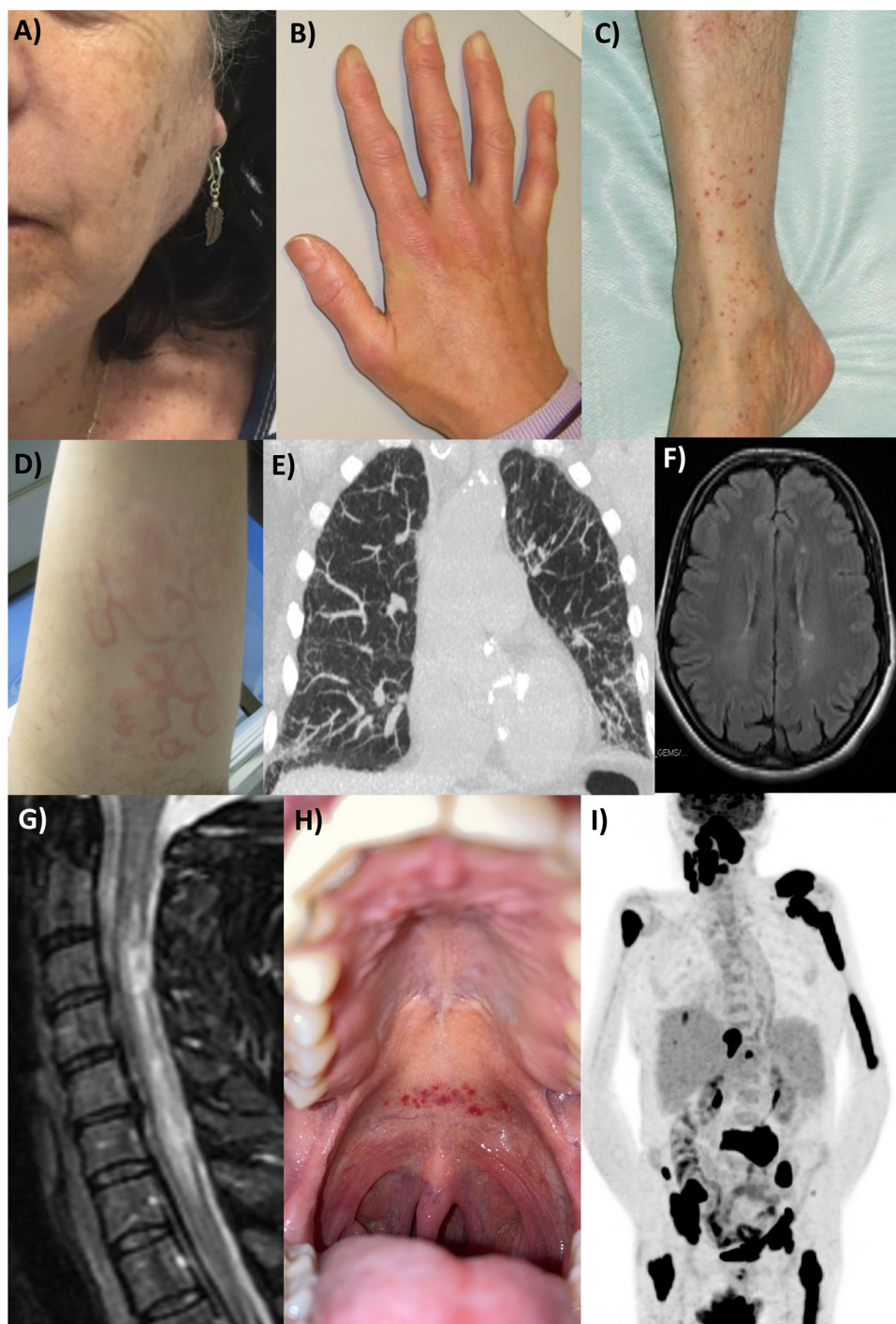


Figura 1. A) Parotidomegalia. B) Tenosinovitis. C) Púrpura cutánea crioglobulinémica. D) Eritema anular. E) Enfermedad pulmonar intersticial. F) Lesiones inflamatorias del sistema nervioso central indicativas de esclerosis múltiple. G) Mielitis longitudinal. H) Petequias de la mucosa oral como manifestación de una púrpura trombocitopénica inmune (recuento de plaquetas $< 5 \times 10^6$). I) PET-TC que muestra afectación sistémica por linfoma.

la calidad de vida de algunas personas que los síntomas de sequedad¹⁹. Es un perfil sindrómico muy inespecífico común a otras enfermedades (artrosis, hipotiroidismo, hipocortisolismo, deficiencias vitamínicas, celiaquía, depresión, neoplasia), especialmente a los SHC (síndrome de fatiga crónica, fibromialgia), que también afectan predominantemente al mismo segmento epidemiológico poblacional. Ningún estudio ha confirmado un vínculo autoinmune etiopatogénico sólido con el SjS más allá de esta superposición epidemiológica (30%), en la que el SjS suele tener un perfil inmunológico seronegativo y una menor afectación sistémica²⁰.

Afectación sistémica

- **Articular.** Es la afectación sistémica clínica más frecuente (40%). La mayoría de las personas refieren artralgiyas, por lo que es importante evaluar la existencia de otras enfermedades como la fibromialgia o la artrosis (se recomienda el estudio ecográfico para evaluar la existencia de datos inflamatorios), y se puede observar tenosinovitis en la exploración física (fig. 1). La artritis es menos frecuente (10%) y su presentación habitual es la de una poliartritis simétrica de las articulaciones interfalángicas y

- metacarpofalángicas proximales, afectando con menos frecuencia a grandes articulaciones, sin datos radiológicos de erosiones²¹.
- **Cutánea.** De la gran variedad de lesiones inflamatorias cutáneas que se asocian al SjS, destacan por su frecuencia (10%) la púrpura cutánea y el eritema anular. La púrpura cutánea aparece en personas con hipergammaglobulinemia (púrpura hipergammaglobulinémica)²² o con crioglobulinemia (vasculitis leucocitoclástica)²³ (fig. 1). El eritema anular, también conocido como lupus cutáneo subagudo, es un exantema eritematoso fotosensibilizable caracterizado por lesiones policíclicas anulares que se asocia a anticuerpos anti-Ro en más del 90% de los casos²⁴.
 - **Pulmonar.** La afectación pulmonar es la más frecuente entre los órganos internos (10%) y debe sospecharse ante la presencia de tos persistente y/o disnea. Es más frecuente la tos seca, ante la que se debe valorar una enfermedad pulmonar intersticial (EPI) (fig. 1), y cuando la tos es productiva, se debe descartar la presencia de bronquiectasias²⁵. El escenario histopatológico de la EPI asociada al SjS es heterogéneo, siendo la neumonía intersticial inespecífica la afectación más frecuente (50%), seguida con menos frecuencia de bronquiolitis, neumonía intersticial habitual, neumonía intersticial linfocítica y neumonía organizada²¹.
 - **Renal.** La frecuencia no suele ser superior al 5%. La acidosis tubular renal distal es la afectación renal predominante, que se presenta clínicamente con debilidad/parálisis hipopotasémica como la presentación más habitual, y de forma menos frecuente como cólicos renales o nefrocalcinosis. La glomerulonefritis es una rara afectación sistémica del SjS que está relacionada con una vasculitis crioglobulinémica en más de la mitad de los casos²¹.
 - **Sistema nervioso periférico.** La neuropatía periférica es poco frecuente (5%) pero presenta un amplio espectro clínico (neuropatía axonal, neuronopatía sensorial atáxica, multineuritis y polirradiculoneuropatías desmielinizantes)²⁶. La neuropatía axonal (incluyendo la que afecta a fibras pequeñas) es la más frecuente, la multineuritis es la de peor pronóstico (se asocia especialmente a vasculitis), mientras que la neuronopatía atáxica presenta una evolución tórpida y mayoritariamente invalidante debido al compromiso de las vías neurológicas propioceptivas (inflamación o atrofia de los ganglios de la raíz dorsal)¹³.
 - **Afectación del sistema nervioso central (SNC).** La frecuencia de afectación del SNC es inferior al 2% e incluye diversas afectaciones como la enfermedad desmielinizante (fig. 1), la afectación de pares craneales o la meningitis aséptica. Las lesiones cerebrales de sustancia blanca se relacionan con enfermedad cardiovascular en el 80% de los casos²⁷. En el resto de los casos se debe valorar la coexistencia con enfermedades desmielinizantes primarias como la esclerosis múltiple o la neuromielitis óptica¹³.
 - **Afectación muscular.** Las mialgias son frecuentes pero la inflamación muscular (miositis) es rara (2%)²⁰. En estos casos, se aconseja considerar el diagnóstico de miositis por cuerpos de inclusión, especialmente si no hay respuesta a tratamiento inmunodepresor²⁸.
 - **Afectación hematológica.** Es importante descartar un SjS subyacente en pacientes que comienzan con una púrpura trombocitopénica (fig. 1) o con una anemia hemolítica autoinmune²⁹.
 - **Otras afectaciones sistémicas.** La lista de órganos afectados por la enfermedad es mayor que la incluida en la clasificación ESSDAI³⁰. Debe destacarse el bloqueo cardíaco congénito asociado a anti-Ro como uno de los primeros signos «indirectos» de la enfermedad en mujeres en edad fértil³¹. Aunque la elevada frecuencia de los síntomas gastrointestinales informados por los pacientes con SjS es superior al 90%, estos están relacionados con otras enfermedades distintas al SjS¹³. La pancreatitis es excepcional y siempre debe descartarse una enfermedad relacionada con IgG4¹³.
 - **Otras enfermedades autoinmunitarias.** La superposición del SjS con otras EAS u órgano-específicas es frecuente^{32,33}, siendo el

Tabla 2

Enfermedades autoinmunitarias sistémicas y órgano-específicas asociadas con el síndrome de Sjögren

Sistémicas	Órgano-específicas
Lupus eritematoso sistémico	Tiroiditis autoinmune
Artritis reumatoidea	Colangitis biliar primaria
Esclerosis sistémica	Colangitis esclerosante
Miopatías inflamatorias	Hepatitis autoinmune
Síndrome antifosfolípido	Esclerosis múltiple
Sarcoidosis	Neuromielitis óptica
Espondiloartropatías	Diabetes mellitus tipo 1
Vasculitis ANCA	Enfermedad inflamatoria intestinal
Enfermedad de Still del adulto	Enfermedad celíaca

ANCA: anticuerpos frente al citoplasma de los neutrófilos (*anti-neutrophil cytoplasmic antibodies*).

lupus eritematoso sistémico, la artritis reumatoide y la esclerosis sistémica las EAS más frecuentes, y la tiroiditis autoinmune, la colangitis biliar primaria y la hepatitis autoinmune las órgano-específicas más habituales (tabla 2). En los últimos 50 años, la literatura científica ha utilizado el término «secundario» para pacientes con SjS también diagnosticados con otra EAS y «primario» para aquellos que no las presentan. La distinción entre SjS primario y asociado solo refleja una situación clínica de coexistencia o superposición, y se está abandonando progresivamente el uso de estos términos en el manejo práctico de los pacientes, aunque es razonable mantener el término «primario» en los estudios científicos para evitar la influencia de las manifestaciones clínicas causadas por EAS asociadas³.

Diagnóstico

Disfunción glandular

Los síntomas de sequedad están relacionados con la hipofunción de las principales glándulas afectadas (salivales y lagrimales) que debe observarse con exploraciones diagnósticas específicas² (tabla 3). La función de las glándulas salivales mayores se evalúa de forma indirecta mediante la medición del flujo salival (cantidad de saliva producida en un tiempo predefinido, con o sin estimulación glandular previa), o de forma directa mediante la gammagrafía de glándulas salivales (determina el patrón de captación y secreción por dichas glándulas de un marcador radiactivo, el tecnecio 99m)³⁴ (fig. 2). La ecografía y la resonancia magnética se utilizan principalmente para evaluar las complicaciones más frecuentes que pueden surgir en las glándulas parótidas de los pacientes con SjS (infección y linfoma); el uso de la ecografía como herramienta diagnóstica se está implementando en los últimos años, siendo útil el hallazgo de patrones ecográficos glandulares de aspecto heterogéneo que evidencian la infiltración glandular, aunque aún se está lejos de unos criterios diagnósticos estandarizados y aceptados internacionalmente³⁵. La PET-TC es especialmente útil para el estudio de procesos linfoproliferativos, aunque también puede mostrar captación de las glándulas parótidas (fig. 2). La función de las glándulas lacrimales se evalúa mediante la prueba de Schirmer (cantidad de secreción lacrimal en 5 min), y el análisis de la superficie corneal mediante el uso de colorantes (tinciones corneales con fluoresceína y verde de lisamina) (fig. 2), que ponen de manifiesto el daño producido en la superficie corneal. La evaluación de la función de las glándulas es esencial antes de iniciar el tratamiento de la sequedad³⁶.

Tabla 3

Principales pruebas diagnósticas para el estudio de las glándulas salivales y lagrimales en el síndrome de Sjögren

Pruebas diagnósticas	Equipo técnico	Valores anormales	Cuestiones prácticas
Tasa de flujo salival no estimulado	Tubo de ensayo graduado	Producción inferior a 1,5 ml durante 15 min (< 0,1 ml/min)	Los resultados pueden verse influidos por la edad, la duración de la enfermedad, las comorbilidades, la temperatura o los medicamentos
Tasa de flujo salival estimulado	Tubo de ensayo graduado Chicle o jugo de limón	Producción inferior a 0,2-0,3 ml/min durante 15 min	Mejor correlación con alteraciones histopatológicas de lesión glandular estructural
Gammagrafía salival	Trazador radiactivo, tecnecio 99m Cámara gammagráfica	Clasificación categórica de Schall en 4 grados (de normal a grave)	Afectación grave (grado IV) en el momento del diagnóstico se asocia con una mayor actividad sistémica y peor evolución
Ecografía de parótidas	Ecógrafo Transductores lineales de banda ancha (frecuencia media por encima de 10 MHz)	Cambios estructurales (áreas hiperecogénicas e hipoecogénicas, falta de homogeneidad y ecogenicidad alterada en general)	Progresivo incremento de datos a favor de su uso en fases iniciales diagnósticas; importante papel en descartar abscesos y tumores
Test de Schirmer I	Papel de filtro (n.º 41 Whatman) Anestesia	Humedad < 5 mm del papel después de 5 min	Evalúa la secreción basal
Test de Schirmer II	Papel de filtro (n.º 41 Whatman)	Humedad < 10 mm del papel después de 5 min	Mide la línea de base más la secreción refleja
Tinciones corneales	Tinciones (fluoresceína y verde de lisamina) Lámpara de hendidura Filtro azul cobalto	Puntuación de Van Bijsterveld ≥ 4 Puntuación de la escala de Oxford $\geq III$ Puntuación OSS ≥ 3	Rosa de Bengala ha sido sustituido por verde de lisamina (colorante mucho mejor tolerado) Algunos estudios evidencian el aumento de la puntuación OSS anormal a 5

OSS: Ocular Staining Score (puntuación de tinción ocular).

Estudios de laboratorio

Uno de cada 3 pacientes presenta citopenias (principalmente neutropenia y linfopenia leves), y un 20-40% una velocidad de sedimentación globular elevada (a menudo con valores normales de proteína C reactiva) e hipergammaglobulinemia. El hallazgo conjunto de estas 3 alteraciones analíticas es altamente indicativo de SjS³⁷. En los estudios de bioquímica se debe evaluar la posible alteración de órganos internos como el hígado, los riñones o los músculos, que puede estar causada, bien por la afectación sistémica de la enfermedad, bien por la asociación con otras enfermedades autoinmunitarias.

Perfil inmunológico

Los autoanticuerpos son los marcadores serológicos clave de la mayoría de las enfermedades autoinmunitarias y en pacientes con SjS pueden detectarse hasta 20 años antes del diagnóstico de la enfermedad². Aunque los ANA son los autoanticuerpos más frecuentemente detectados en el SjS primario (> 80%), su especificidad es muy baja debido a la alta frecuencia en pacientes con sintomatología inespecífica e incluso en personas sanas³⁷. El factor reumatoide (FR) está presente en la mitad de los pacientes y tiene mayor especificidad que los ANA, ya que puede predecir el desarrollo del SjS y está relacionado con la actividad sistémica²⁰.

Los anticuerpos anti-Ro y anti-La son los marcadores inmunológicos de la enfermedad. Los anti-Ro son los más frecuentes (50-80% según la técnica utilizada) y reconocen 2 proteínas asociadas a pequeñas moléculas de ARN (Ro60 y Ro52). Dado que la prueba inmunológica estándar (Ro/SS-A) detecta principalmente anticuerpos contra el Ro60, en un 10-20% de los pacientes con SjS con una determinación negativa de Ro/SS-A se pueden identificar anticuerpos específicos contra Ro52³⁸. Los anticuerpos anti-Ro están fuertemente asociados con el riesgo de desarrollar SjS, se asocian con un inicio más precoz y un curso sistémico más grave, y son especialmente útiles en aquellas personas (especialmente jóvenes) en las que la enfermedad inicia con afectación sistémica (tabla 1)³⁹. Los anticuerpos anti-La acompañan a los anti-Ro en más del 95% de los casos; aunque la presencia de estos anticuerpos de forma aislada

se ha eliminado como criterio de clasificación de la enfermedad, en la práctica diaria se debe realizar el diagnóstico clínico de SjS en estos pacientes⁴⁰.

Las crioglobulinas son inmunoglobulinas que precipitan *in vitro* a temperaturas < 37 °C y que se detectan en un 10% de los pacientes con SjS primario⁴¹. Son mayoritariamente crioglobulinas mixtas y el marcador inmunológico asociado a un peor pronóstico de la enfermedad, incluyendo un mayor riesgo de desarrollar enfermedad sistémica y linfoma, y una menor supervivencia⁴². Los datos indirectos de laboratorio que evidencian una crioglobulinemia mixta subyacente incluyen niveles bajos de C4, FR elevado y gammapatía monoclonal IgMk en suero⁴¹. La hipocomplementemia (niveles bajos de C3 y/o C4) se detecta entre el 10-15% de los pacientes y también se asocia a una peor evolución⁴³, al igual que las inmunoglobulinas monoclonales circulantes (5-10%)⁴⁴.

Biopsia de glándula salival

La característica histológica del SjS es la infiltración linfocítica focal de las glándulas salivales, que se define como la presencia de al menos un agregado denso de ≥ 50 linfocitos en áreas perivasculares o periductales, y que están constituidos por linfocitos T, con menor presencia de otras células (linfocitos B, células *natural killer* y dendríticas). En casos evolucionados se puede observar atrofia de células epiteliales acinares y fibrosis. La técnica para realizar la biopsia de glándulas salivales menores con mejor balance entre eficacia y seguridad es la incisión lineal (no punción) del lado bucal del labio inferior⁴⁵ (fig. 2).

Criterios de clasificación

Los criterios clasificatorios vigentes son los americano-europeos publicados el año 2016, que incluyen la presencia de anticuerpos anti-Ro o una biopsia salival positiva como criterios obligatorios (tabla 4) y que, por primera vez, permiten la clasificación del paciente sin síntomas de sequedad que se presenta con afectación sistémica, con una sensibilidad del 96% y una especificidad del 95%, cifras algo superiores a las de criterios anteriores⁴⁶.

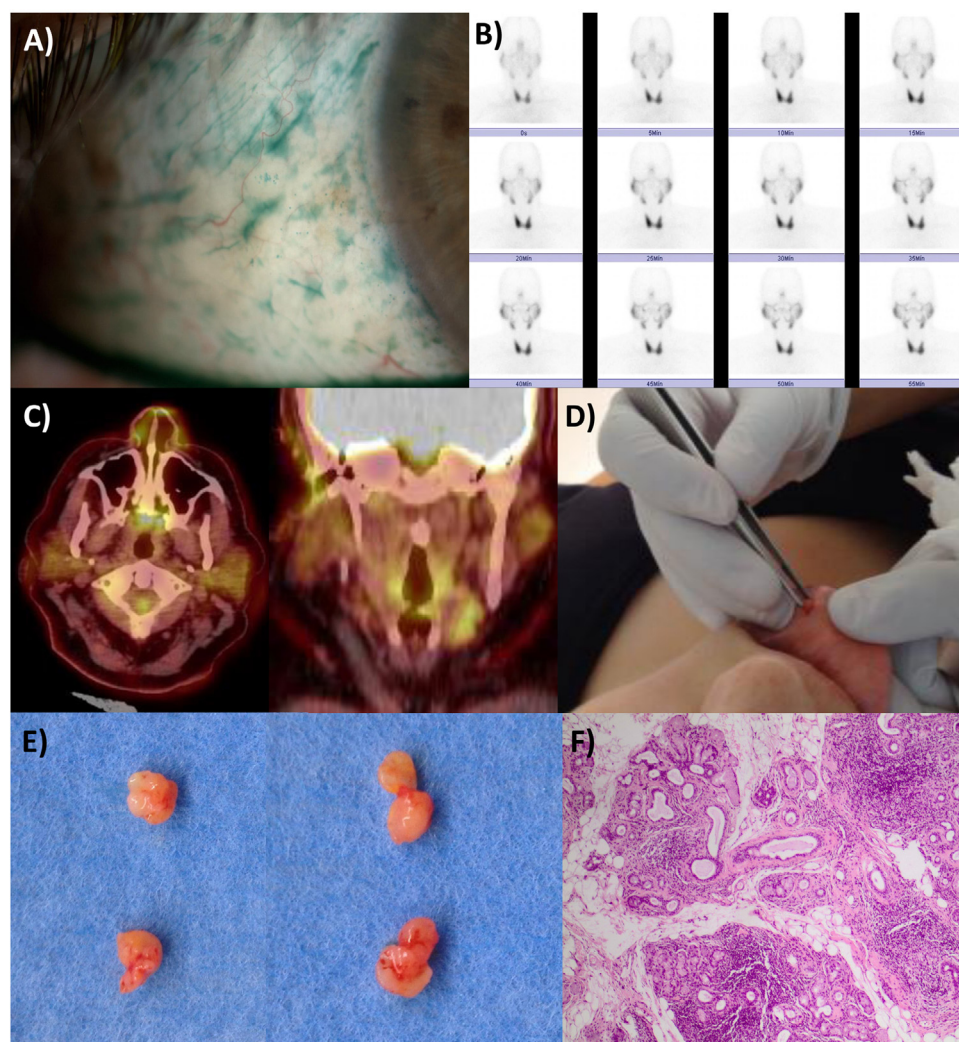


Figura 2. Evaluación de la alteración glandular en el síndrome de Sjögren. A) Tinción corneal con verde de lisamina. B) Gammagrafía salivar parotídea con disfunción grado III. C) Moderada captación hipermetabólica bilateral de las glándulas parótidas en PET-TC. D) Técnica de incisión mínima de la mucosa labial para la realización de la biopsia de glándulas salivales menores. E) Aspecto macroscópico de las glándulas salivales menores extraídas. F) Estudio histopatológico compatible con sialoadenitis focal linfocitaria.

Diagnóstico diferencial

La lista de etiologías de la sequedad de las mucosas es muy amplia e incluye la diabetes mellitus, las infecciones virales crónicas, la deshidratación, la irradiación de las glándulas salivales, la hiposalivación psicógena y, especialmente, el uso crónico de medicamentos (principalmente antihipertensivos, antihistamínicos y antidepresivos). En personas evaluadas por sequedad de boca/ojos, el SjS se identifica en el 5–15% de los casos¹³. El listado de enfermedades que pueden simular un SjS es amplio e incluye principalmente enfermedades que se caracterizan por infiltrar glándulas exocrinas (sarcoidosis, enfermedad por IgG4, amiloidosis)⁴⁷.

Tratamiento

Afectación glandular

La desaparición completa de la sequedad es el objetivo deseado por los pacientes, pero a día de hoy debe ser considerado un objetivo terapéutico inalcanzable, siendo el alivio sintomático el principal enfoque terapéutico. El curso crónico del SjS implica un uso diario y prolongado de aquellos tratamientos que se apliquen, por lo que, en este escenario, es razonable priorizar el

uso de terapias tópicas, asociadas habitualmente a efectos secundarios mínimos (o, al menos, tolerables y reversibles). Para la sequedad oral, se recomienda la estimulación no farmacológica utilizando estimulantes gustativos (caramelos ácidos sin azúcar, pastillas, xilitol) y/o estimulantes mecánicos (chicle sin azúcar) en personas con disfunción glandular leve. En pacientes con disfunción moderada, se puede considerar la estimulación farmacológica con agonistas muscarínicos (pilocarpina y cevimeлина), una indicación a valorar de forma cuidadosa debido al perfil de seguridad desfavorable de estos fármacos. No se recomienda para los pacientes sin función glandular residual (disfunción glandular grave), en los que solo cabría plantear el uso de sustitutos de la saliva. Respecto a la sequedad ocular, la primera opción es la reposición de volumen y la lubricación mediante lágrimas artificiales (LA) y geles oculares. Se recomienda el uso de LA al menos 2 veces al día, aumentando la frecuencia hasta cada hora, según la intensidad de los síntomas y/o los resultados de la exploración oftalmológica (en este caso, utilizando formulaciones sin conservantes), mientras que los geles oftálmicos (más espesos que las LA) deben utilizarse preferentemente por la noche, ya que producen visión borrosa, y su uso debe ir seguido de una buena higiene palpebral matinal para prevenir la blefaritis. Los pacientes con sequedad ocular grave o refractaria deben ser tratados siempre por un oftalmólogo, que puede

Tabla 4
Criterios ACR/EULAR 2016 para la clasificación del síndrome de Sjögren

Requisitos previos	
Ausencia de enfermedades sistémicas asociadas	
<i>Diagnóstico previo de cualquiera de las siguientes situaciones, que excluirían el diagnóstico de SjS en estudios clínicos o en ensayos terapéuticos, debido a la superposición de las características clínicas o a interferencia con los criterios diagnósticos:</i>	
Antecedentes de radioterapia de cabeza y cuello	
Infección activa por VHC (confirmación por PCR)	
Infección por VIH	
Sarcoidosis	
Amiloidosis	
Enfermedad de injerto contra huésped	
Enfermedad relacionada con IgG4	
Síntomas de sequedad ocular y/u oral	
<i>Al menos una respuesta positiva a una de las siguientes preguntas:</i>	
¿Ha tenido ojo seco diario, y molestias persistentes durante más de 3 meses?	
¿Tiene sensación recurrente de arenilla en los ojos?	
¿Utiliza sustitutos lagrimales más de 3 veces al día?	
¿Ha tenido sensación diaria de boca seca durante más de 3 meses?	
¿Toma líquidos con frecuencia para ayudar a tragar alimentos secos?	
Enfermedad sistémica	
<i>En ausencia de síntomas de sequedad, presencia de enfermedad sistémica (al menos un dominio con un ítem positivo en la clasificación ESSDAI)</i>	
Puntuación clasificatoria	
Para ser clasificado como SjS primario, el paciente debe presentar una puntuación ≥ 4 cuando se suman las puntuaciones individuales de los 5 criterios descritos a continuación	
Criterio	Puntuación
Glándula salival labial con sialoadenitis focal linfocítica y al menos un foco en 4 mm ² ^a	3
Anti-SSA/Ro positivo	3
Puntuación de tinción ocular ≥ 5 (o puntuación Van Bijsterveld ≥ 4) en al menos un ojo ^{b,c}	1
Prueba de Schirmer ≤ 5 mm/5 min al menos en un ojo ^b	1
Secreción salival no estimulada total $\leq 0,1$ ml/min ^{b,d}	1

ACR/EULAR: American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism; ESSDAI: EULAR Sjögren's Syndrome Disease Activity Index; PCR: reacción en cadena de la polimerasa (*polymerase chain reaction*); SjS: síndrome de Sjögren (*Sjögren syndrome*); VHC: virus de la hepatitis C; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

^a El examen histopatológico debe ser realizado por un patólogo con experiencia en el diagnóstico de sialoadenitis linfocítica focal y puntuación utilizando el protocolo de Daniels.

^b Los pacientes que habitualmente toman medicamentos anticolinérgicos deben ser evaluados de signos objetivos de hipofunción salival y sequedad ocular después de un intervalo suficiente sin estos medicamentos para considerar una medida válida de sequedad oral y ocular.

^c Puntuación de tinción ocular descrita por Whitcher et al; puntuación de Van Bijsterveld descrita por Van Bijsterveld.

^d Medición del flujo salival total no estimulada descrita por Navazesh y Kumar.

plantear inicialmente tandas cortas de tópicos oculares que contengan AINE o glucocorticoides. El uso de gotas oculares de inmunodepresores como la ciclosporina A se plantea en aquellos pacientes con sequedad ocular grave refractaria. La eficacia del suero autólogo es más controvertida y suele utilizarse como última opción. Para el tratamiento de la sequedad no se recomienda el uso de tratamientos sistémicos³⁶.

Afectación sistémica

Los analgésicos y antiinflamatorios se deben utilizar de forma puntual para el dolor musculoesquelético agudo, teniendo en cuenta sus efectos secundarios. En personas con episodios frecuentes de dolor musculoesquelético agudo se ha propuesto el uso de hidroxiquina. En pacientes con dolor crónico no inflamatorio diario se debe evitar el uso crónico de analgésicos y antiinflamatorios, y se recomienda seguir las mismas recomendaciones que las propuestas para el dolor crónico idiopático (actividad física, ejercicio aeróbico, cambios en el estilo de vida), recomendaciones a aplicar también para la fatiga crónica³⁶.

El uso de tratamientos sistémicos (glucocorticoides, antipalúdicos, agentes inmunosupresores, inmunoglobulinas intravenosas y biológicos) debe restringirse a la persona con enfermedad sistémica activa. Suele consistir en un régimen secuencial que incluye una primera fase de tratamiento inmunosupresor intensivo dirigido a restaurar la función del órgano tan pronto como sea posible (inducción de la remisión), seguido de un segundo ciclo, cuyo objetivo es mantener la respuesta terapéutica inicial (mantenimiento

de la remisión). Como regla general, para la mayoría de los compromisos sistémicos, los glucocorticoides pueden considerarse la opción de primera línea en pacientes con enfermedad sistémica activa, y los agentes inmunosupresores y biológicos como opciones de segunda/tercera línea para usar en pacientes intolerantes o refractarios a glucocorticoides, aquellos con enfermedad grave o en los que se prevé el uso de glucocorticoides a largo plazo³⁶.

Los glucocorticoides deben usarse a la dosis mínima y durante el tiempo necesario para controlar diversas manifestaciones sistémicas, administrando pulsos de metilprednisolona seguidos de dosis de 0,5 mg/kg/día o inferiores como terapia de inducción en presentaciones graves, y dosis $<0,5$ mg/kg/día en presentaciones moderadas/menos graves, con el objetivo final de retirarlas en pacientes inactivos lo antes posible o al menos intentar alcanzar una dosis de mantenimiento de 5 mg/día o menos con la ayuda de inmunodepresores. La falta de estudios comparativos directos de los principales inmunosupresores que se usan en el SjS (metotrexato, azatioprina, micofenolato, ciclofosfamida, leflunomida) no permite recomendar el uso de un agente sobre otro, excepto cuando las características del paciente o las comorbilidades se consideran con respecto al perfil de seguridad. Las inmunoglobulinas intravenosas se utilizan en el tratamiento de citopenias autoinmunes graves y enfermedades neuromusculares. La aparición de los tratamientos biológicos en este siglo ha aumentado el arsenal terapéutico disponible para tratar el SjS grave. Se puede considerar el uso de rituximab como segunda o tercera línea en pacientes con enfermedad sistémica refractaria grave, especialmente en aquellos con vasculitis crioglobulinémica, con el posible uso de belimumab como opción de rescate³⁶. Recientemente se han publicado los resultados positivos del uso de ianalumab (anti-BAFF-R) en pacientes con

SjS⁴⁸, y es posible que sea una opción de futuro a integrar en el abordaje terapéutico de los casos graves⁴⁹.

Evolución

El seguimiento de las personas con SjS requiere de un equipo multidisciplinar experimentado, capaz no solo de confirmar el diagnóstico descartando etiologías no autoinmunes (especialmente para los síntomas de sequedad), sino también de evaluar la extensión de los órganos dañados y así diseñar un seguimiento específico personalizado de acuerdo con el fenotipo clínico y biológico del paciente en el momento del diagnóstico¹⁷. La clasificación ESS-DAI de la afectación sistémica de la enfermedad ha contribuido de forma crucial a la valoración homogénea de las manifestaciones más graves de la enfermedad⁵⁰. La coordinación del equipo multidisciplinar por parte del especialista en EAS es fundamental, siguiendo un proceso de decisiones compartidas con los pacientes, contando con otros profesionales de la salud e involucrando especialmente a los médicos de familia³⁷. Los factores de riesgo cardiovascular deben vigilarse estrechamente con el fin de controlar aquellos modificables, tanto tradicionales como relacionados con el SjS⁵¹, ya que estudios de casos y controles han identificado un mayor riesgo de episodios cardiovasculares (accidentes cerebrovasculares, infarto de miocardio, tromboembolismo venoso), especialmente en pacientes inmunopositivos¹³. Las recomendaciones de EULAR incluyen el uso de herramientas de predicción cardiovascular genéricas debido a la falta de herramientas específicas validadas en EAS⁵². También se ha descrito un mayor riesgo en pacientes con SjS, especialmente durante los primeros 5 años después del diagnóstico de este. La influencia de una dieta bien balanceada en la salud de la persona con SjS es innegable; las dietas desequilibradas se han asociado con una peor afectación de la salud de las mucosas, mientras que la adherencia a la dieta mediterránea se ha relacionado con una menor probabilidad de desarrollar la enfermedad¹³.

Los estudios que han evaluado la historia natural de la función glandular en el SjS muestran que tras una etapa inicial de progresión los primeros años, el grado de disfunción suele permanecer estable durante largos períodos de tiempo⁵³, siguiendo una evolución crónica caracterizada por oscilaciones en la intensidad de los síntomas de sequedad que casi siempre están relacionados con factores del entorno de cada persona⁵⁴. Destacan como principales factores las condiciones ambientales estacionales, la calidad del aire, las alteraciones del sueño y, especialmente, el estrés⁵⁵. Aunque tradicionalmente se han desaconsejado los implantes dentarios o el uso de lentes de contacto en las personas con SjS, estudios recientes cuestionan esta recomendación, quizás debido a los avances en los nuevos materiales¹³.

El SjS puede ser una enfermedad grave, aunque es poco habitual que acabe en insuficiencia orgánica terminal (insuficiencia renal, fibrosis pulmonar, enfermedad neurológica progresiva) o que sea la causa directa de la muerte¹⁷. Un 13% de los pacientes presentan una actividad sistémica elevada en el momento del diagnóstico que puede requerir un tratamiento inmunodepresor intensivo, una situación que se asocia con una mortalidad cercana al 20%⁵⁶. La EPID y la glomerulonefritis son las afectaciones sistémicas asociadas a una peor evolución, incluido un alto riesgo de linfoma y una menor supervivencia⁵⁷. La presencia de alteraciones inmunológicas relacionadas con las crioglobulinas (crioglobulinas séricas, FR, hipocomplementemia e inmunoglobulinas monoclonales séricas) es el principal marcador asociado a una peor evolución de la enfermedad⁴².

El linfoma es una de las peores complicaciones de la enfermedad (fig. 1), descrito de forma transversal en el 2% de los pacientes y principal responsable del exceso de mortalidad causado por el

SjS⁵⁸. En un 10% de los casos el diagnóstico de SjS se realiza en personas a las que se acaba de diagnosticar un linfoma. Más del 90% de las neoplasias malignas hematológicas que desarrollan los pacientes con SjS son neoplasias malignas de células B maduras, siendo el linfoma de zona marginal extraganglionar de tejido linfóide asociado a mucosas ?linfoma MALT? el responsable de la mitad de los casos, localizado predominantemente en las parótidas⁵⁹. Los principales factores que aumentan el riesgo de linfoma incluyen una mayor actividad sistémica, citopenia y los marcadores inmunológicos relacionados con las crioglobulinas⁵⁸. Los pacientes con SjS también deben ser seguidos de cerca por un mayor riesgo de desarrollo de algunos tipos de tumores malignos sólidos, especialmente cáncer de tiroides, y en menor medida, cáncer de labio o cavidad oral y cáncer de estómago⁶⁰.

Consideraciones éticas

No aplica.

Financiación

Ninguna.

Conflicto de intereses

Ninguno.

Bibliografía

- Ramos-Casals M, Font J. Primary Sjögren's syndrome: Current and emergent aetiopathogenic concepts. *Rheumatology (Oxford)*. 2005;44:1354–67.
- Brito-Zerón P, Baldini C, Bootsma H, Bowman SJ, Jonsson R, Mariette X, et al. Sjögren syndrome. *Nat Rev Dis Primers*. 2016;2:16047.
- Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, Perez-de-Lis M, Jimenez I, Blanco MJ, Bove A, et al. Sjögren syndrome or Sjögren disease? The histological and immunological bias caused by the 2002 criteria. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2010;38:178–85.
- Sisó-Almirall A, Kostov B, Martínez-Carbonell E, Brito-Zerón P, Ramírez PB, Acar-Denizli N, et al. The prevalence of 78 autoimmune diseases in Catalonia (MASCAT-PADRI Big Data Project). *Autoimmun Rev*. 2020;19:102448.
- Mariette X, Criswell LA. Primary Sjögren's syndrome. *N Engl J Med*. 2018;378:931–9.
- Retamozo S, Baldini C, Bootsma H, de Vita S, Dörner T, Fisher BA, et al. Therapeutic recommendations for the management of older adult patients with Sjögren's syndrome. *Drugs Aging*. 2021;38:265–84.
- Ramos-Casals M, Acar-Denizli N, Vissink A, Brito-Zerón P, Li X, Carubbi F, et al. Childhood-onset of primary Sjögren's syndrome: Phenotypic characterization at diagnosis of 158 children. *Rheumatology (Oxford)*. 2021;60:4558–67.
- Retamozo S, Acar-Denizli N, Horváth IF, Ng WF, Rasmussen A, Dong X, et al. Influence of the age at diagnosis in the disease expression of primary Sjögren syndrome. Analysis of 12,753 patients from the Sjögren Big Data Consortium. *Clin Exp Rheumatol*. 2021;39 Suppl 1:166–74.
- Brito-Zerón P, Acar-Denizli N, Zehner M, Rasmussen A, Seror R, Theander E, et al. Influence of geolocation and ethnicity on the phenotypic expression of primary Sjögren's syndrome at diagnosis in 8310 patients: A cross-sectional study from the Big Data Sjögren Project Consortium. *Ann Rheum Dis*. 2017;76:1042–50.
- Brito-Zerón P, Acar-Denizli N, Ng WF, Horváth IF, Rasmussen A, Seror R, et al. Epidemiological profile and north-south gradient driving baseline systemic involvement of primary Sjögren's syndrome. *Rheumatology (Oxford)*. 2020;59:2350–9.
- Ramos-Casals M, Font J, Ingelmo M. [Prevalence and clinical significance of hepatitis C virus infection in systemic autoimmune diseases] Spanish. *Med Clin (Barc)*. 2001;116:701–9.
- Ramos-Casals M, Maria A, Suarez-Almazor ME, Lambotte O, Fisher BA, Hernandez-Molina G, et al. Sicca/Sjögren's syndrome triggered by PD-1/PD-L1 checkpoint inhibitors. Data from the International ImmunoCancer Registry (ICIR). *Clin Exp Rheumatol*. 2019;37 Suppl 1:114–22.
- Brito-Zerón P, Retamozo S, Flores-Chavez A, Akasbi M, Sisó-Almirall A, Ramos-Casals M, et al. Practical diagnostic tips for the Sjögren clinic: Pearls, myths and mistakes. *Clin Exp Rheumatol*. 2022. En prensa.
- Kuo CF, Grainge MJ, Valdes AM, See LC, Luo SF, Yu KH. Familial risk of Sjögren's syndrome and co-aggregation of autoimmune diseases in affected families: A nationwide population study. *Arthritis Rheumatol (Hoboken, NJ)*. 2015;67:1904–12.
- Moutsopoulos HM. Sjögren's syndrome: Autoimmune epithelitis. *Clin Immunol Immunopathol*. 1994;72:162–5.

16. Fox RI, Stern M. Sjogren's syndrome: Mechanisms of pathogenesis involve interaction of immune and neurosecretory systems. *Scand J Rheumatol Suppl.* 2002;116:3–13.
17. Brito-Zerón P, Retamozo S, Ramos-Casals M. Phenotyping Sjögren's syndrome: Towards a personalised management of the disease. *Clin Exp Rheumatol.* 2018;36 Suppl 1:198–209.
18. Ramos-Casals M, Cervera R, Font J, García-Carrasco M, Espinosa G, Reino S, et al. Young onset of primary Sjögren's syndrome: Clinical and immunological characteristics. *Lupus.* 1998;7:202–6.
19. Ng WF, Bowman SJ. Primary Sjogren's syndrome: Too dry and too tired. *Rheumatology (Oxford).* 2010;49:844–53.
20. Brito-Zerón P, Acar-Denizli N, Ng WF, Zeher M, Rasmussen A, Mandl T, et al. How immunological profile drives clinical phenotype of primary Sjogren's syndrome at diagnosis: Analysis of 10,500 patients (Sjogren Big Data Project). *Clin Exp Rheumatol.* 2018;36 Suppl 1:102–12.
21. Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, Seror R, Bootsma H, Bowman SJ, Dörner T, et al. Characterization of systemic disease in primary Sjögren's syndrome: EULAR-SS Task Force recommendations for articular, cutaneous, pulmonary and renal involvements. *Rheumatology (Oxford).* 2015;54:2230–8.
22. 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;44:36–41.
23. Ramos-Casals M, Anaya JM, García-Carrasco M, Rosas J, Bové A, Claver G, et al. Cutaneous vasculitis in primary Sjögren syndrome: Classification and clinical significance of 52 patients. *Medicine (Baltimore).* 2004;83:96–106.
24. Brito-Zerón P, Retamozo S, Akasbi M, Gandia M, Perez-de-Lis M, Soto-Cardenas MJ, et al. Annular erythema in primary Sjogren's syndrome: Description of 43 non-Asian cases. *Lupus.* 2014;23:166–75.
25. Soto-Cardenas MJ, Perez-de-Lis M, Bove A, Navarro C, Brito-Zerón P, Diaz-Lagares C, et al. Bronchiectasis in primary Sjögren's syndrome: Prevalence and clinical significance. *Clin Exp Rheumatol.* 2010;28:647–53.
26. Brito-Zerón P, Akasbi M, Bosch X, Bové A, Pérez-de-Lis M, Diaz-Lagares C, et al. Classification and characterisation of peripheral neuropathies in 102 patients with primary Sjögren's syndrome. *Clin Exp Rheumatol.* 2013;31:103–10.
27. Akasbi M, Berenguer J, Saiz A, Brito-Zerón P, Pérez-de-Lis M, Bové A, et al. White matter abnormalities in primary Sjögren syndrome. *QJM.* 2012;105:433–43.
28. Felten R, Giannini M, Nespola B, Lannes B, Levy D, Seror R, et al. Refining myositis associated with primary Sjögren's syndrome: Data from the prospective cohort ASSESS. *Rheumatology (Oxford).* 2021;60:675–81.
29. Ramos-Casals M, Font J, García-Carrasco M, Brito MP, Rosas J, Calvo-Alen J, et al. Primary Sjögren syndrome: Hematologic patterns of disease expression. *Medicine (Baltimore).* 2002;81:281–92.
30. Retamozo S, Acar-Denizli N, Rasmussen A, Horváth IF, Baldini C, Priori R, et al. Systemic manifestations of primary Sjögren's syndrome out of the ESSDAI classification: Prevalence and clinical relevance in a large international, multi-ethnic cohort of patients. *Clin Exp Rheumatol.* 2019;37 Suppl 1:97–106.
31. Brito-Zerón P, Pasoto SG, Robles-Marhuenda A, Mandl T, Vissink A, Armagan B, et al. Autoimmune congenital heart block and primary Sjögren's syndrome: Characterisation and outcomes of 49 cases. *Clin Exp Rheumatol.* 2020;38:95–102.
32. Ramos-Casals M, Nardi N, Brito-Zerón P, Aguiló S, Gil V, Delgado G, et al. Atypical autoantibodies in patients with primary Sjögren syndrome: Clinical characteristics and follow-up of 82 cases. *Semin Arthritis Rheum.* 2006;35:312–21.
33. Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, Font J. The overlap of Sjögren's syndrome with other systemic autoimmune diseases. *Semin Arthritis Rheum.* 2007;36:246–55.
34. Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, Perez-de-Lis M, Diaz-Lagares C, Bove A, Soto MJ, et al. Clinical and prognostic significance of parotid scintigraphy in 405 patients with primary Sjogren's syndrome. *J Rheumatol.* 2010;37:585–90.
35. Jousse-Joulin S, Gatineau F, Baldini C, Baer A, Barone F, Bootsma H, et al. Weight of salivary gland ultrasonography compared to other items of the 2016 ACR/EULAR classification criteria for primary Sjögren's syndrome. *J Intern Med.* 2020;287:180–8.
36. Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, Bombardieri S, Bootsma H, de Vita S, Dörner T, et al. EULAR recommendations for the management of Sjögren's syndrome with topical and systemic therapies. *Ann Rheum Dis.* 2020;79:3–18.
37. Sisó-Almirall A, Meijer JM, Brito-Zerón P, Conangla L, Flores-Chavez A, González de Paz L, et al. Practical guidelines for the early diagnosis of Sjögren's syndrome in primary healthcare. *Clin Exp Rheumatol.* 2021;39 Suppl 1:197–205.
38. Retamozo S, Akasbi M, Brito-Zerón P, Bosch X, Bove A, Perez-de-Lis M, et al. Anti-Ro52 antibody testing influences the classification and clinical characterisation of primary Sjögren's syndrome. *Clin Exp Rheumatol.* 2012;30:686–92.
39. Brito-Zerón P, Theander E, Baldini C, Seror R, Retamozo S, Quartuccio L, et al. Early diagnosis of primary Sjögren's syndrome: EULAR-SS task force clinical recommendations. *Expert Rev Clin Immunol.* 2016;12:137–56.
40. Acar-Denizli N, Horváth IF, Mandl T, Priori R, Vissink A, Hernandez-Molina G, et al. Systemic phenotype related to primary Sjögren's syndrome in 279 patients carrying isolated anti-La/SSB antibodies. *Clin Exp Rheumatol.* 2020;38 Suppl 1:85–94.
41. Ramos-Casals M, Cervera R, Yagüe J, García-Carrasco M, Trejo O, Jiménez S, et al. Cryoglobulinemia in primary Sjögren's syndrome: Prevalence and clinical characteristics in a series of 115 patients. *Semin Arthritis Rheum.* 1998;28:200–5.
42. Retamozo S, Gheithi H, Quartuccio L, Kostov B, Corazza L, Bové A, et al. Cryoglobulinaemic vasculitis at diagnosis predicts mortality in primary Sjögren syndrome: Analysis of 515 patients. *Rheumatology (Oxford).* 2016;55:1443–51.
43. Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, Yagüe J, Akasbi M, Bautista R, Ruano M, et al. Hypocomplementaemia as an immunological marker of morbidity and mortality in patients with primary Sjogren's syndrome. *Rheumatology (Oxford).* 2005;44:89–94.
44. Brito-Zerón P, Retamozo S, Gandia 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;39:43–8.
45. Fisher BA, Jonsson R, Daniels T, Bombardieri M, Brown RM, Morgan P, et al. Standardisation of labial salivary gland histopathology in clinical trials in primary Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis.* 2017;76:1161–8.
46. 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. *Ann Rheum Dis.* 2017;76:9–16.
47. Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, Font J. Lessons from diseases mimicking Sjögren's syndrome. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2007;32:275–83.
48. Bowman SJ, Fox R, Dörner T, Mariette X, Papas A, Grader-Beck T, et al. Safety and efficacy of subcutaneous ivalumab (VAY736) in patients with primary Sjögren's syndrome: A randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2b dose-finding trial. *Lancet.* 2022;399:161–71.
49. Retamozo S, Sisó-Almirall A, Flores-Chávez A, Ramos-Casals M, Brito-Zerón P. An update of targeted therapeutic options for primary Sjögren syndrome: Current status and future development. *Expert Opin Pharmacother.* 2021;22:2359–71.
50. Seror R, Bowman SJ, Brito-Zerón P, Theander E, Bootsma H, Tzioufas A, et al. EULAR Sjögren's syndrome disease activity index (ESSDAI): A user guide. *RMD Open.* 2015;1:e000022.
51. Perez-de-Lis M, Akasbi M, Siso A, Diez-Cascon P, Brito-Zerón P, Diaz-Lagares C, et al. Cardiovascular risk factors in primary Sjogren's syndrome: A case-control study in 624 patients. *Lupus.* 2010;19:941–8.
52. Drosos GC, Vedder D, Houben E, Boekel L, Atzeni F, Badreh S, et al. EULAR recommendations for cardiovascular risk management in rheumatic and musculoskeletal diseases, including systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis.* 2022;81:768–79.
53. Haldorsen K, Moen K, Jacobsen H, Jonsson R, Brun JG. Exocrine function in primary Sjögren syndrome: Natural course and prognostic factors. *Ann Rheum Dis.* 2008;67:949–54.
54. Brito-Zerón P, Ramos-Casals M. Evolución y pronóstico del paciente con síndrome de Sjögren primario. *Med Clin (Barc).* 2008;130:109–15.
55. Skopouli FN, Katsiogiannis S. How stress contributes to autoimmunity-lessons from Sjogren's syndrome. *FEBS Lett.* 2018;592:5–14.
56. Flores-Chávez A, Kostov B, Solans R, Fraile G, Maure B, Feijoo-Massó C, et al. Severe, life-threatening phenotype of primary Sjögren's syndrome: Clinical characterisation and outcomes in 1580 patients (GEAS-SS Registry). *Clin Exp Rheumatol.* 2018;36 Suppl 1:121–9.
57. Brito-Zerón P, Kostov B, Solans R, Fraile G, Suárez-Cuervo C, Casanovas A, et al. Systemic activity and mortality in primary Sjögren syndrome: Predicting survival using the EULAR-SS Disease Activity Index (ESSDAI) in 1045 patients. *Ann Rheum Dis.* 2016;75:348–55.
58. Retamozo S, Brito-Zerón P, Ramos-Casals M. Prognostic markers of lymphoma development in primary Sjögren syndrome. *Lupus.* 2019;28:923–36.
59. Hernández-Molina G, Kostov B, Brito-Zerón P, Vissink A, Mandl T, Hinrichs AC, et al. Characterization and outcomes of 414 patients with primary SS who developed hematological malignancies. *Rheumatology (Oxford).* 2022;keac205. En prensa.
60. Brito-Zerón P, Kostov B, Fraile G, Caravia-Durán D, Maure B, Rascón FJ, et al. Characterization and risk estimate of cancer in patients with primary Sjögren syndrome. *J Hematol Oncol.* 2017;10:90.