

LA IMPORTANCIA DEL LABORATORIO EN EL DIAGNÓSTICO DEL SÍNDROME DE SJÖGREN PRIMARIO

THE IMPORTANCE OF LABORATORY IN THE DIAGNOSIS IN SJOGREN 'S SYNDROME

Pilar Brito-Zerón, Albert Bove, Marta Perez-de-Lis, Candido Diaz-Lagares, Myriam Gandía, Miriam Akasbi, M^a José Soto-Cárdenas,, Roberto Pérez-Alvarez, Antoni Siso*, Manuel Ramos-Casas

RESUMEN

El síndrome de Sjögren (SS) es una enfermedad autoinmune sistémica que se caracteriza fundamentalmente por la presencia de xeroftalmía y xerostomía debido a la infiltración de las glándulas lagrimales y salivares por células linfoplasmocitarias. Al igual que en otras enfermedades autoinmunes sistémicas, las alteraciones hematológicas no son raras dentro del SS, e incluso pueden ser la primera manifestación en algunos pacientes. Por otra parte, la determinación sérica de diversas proteínas circulantes puede ser importante en el seguimiento clínico de estos pacientes, y datos analíticos como la hipergammaglobulinemia policlonal o la existencia de una velocidad de sedimentación globular (VSG) elevada, pueden orientar al diagnóstico de SS. Finalmente, la importancia del análisis del perfil inmunológico juega un papel esencial en el diagnóstico del paciente con SS primario.

Palabras claves: Síndrome de Sjögren, Enfermedad crónica, Enfermedad del aparato lacrimal, Xeroftalmia, Xerostomía

1. Introducción

El síndrome de Sjögren (SS) es una enfermedad autoinmune sistémica que se caracteriza fundamentalmente por la presencia de sequedad ocular (xeroftalmía) y bucal (xerostomía), debido a la infiltración de las glándulas lagrimales y salivares por células linfoplasmocitarias. Estos infiltrados originan una destrucción progresiva de las glándulas exocrinas, con la consiguiente disminución de las secreciones glandulares y la aparición de sintomatología relacionada con la sequedad de las mucosas infiltradas. La hiperactividad de los linfocitos B periféricos es el principal dato inmunológico presente en el SS. Históricamente, las primeras descripciones de pacientes con sequedad de mucosas se realizaron a finales del

siglo pasado, aunque no fue hasta 1933 cuando un oftalmólogo sueco, Henrik Sjögren, englobó dichas manifestaciones en un trastorno autoinmune generalizado que presentaba además otros signos de afección sistémica, como artritis o anemia (1). Al igual que en otras enfermedades autoinmunes sistémicas, las alteraciones analíticas no son raras dentro del SS, e incluso pueden ser la primera manifestación en algunos pacientes.

2. Alteraciones de las proteínas séricas

Las anomalías en la concentración de las proteínas séricas contribuyen al igual que las alteraciones hematológicas, al gran espectro de manifestaciones biológicas que conforman el

Laboratorio de Enfermedades Autoinmunes Josep Font, Servicio de Enfermedades Autoinmunes, IDIBAPS, Hospital Clínic, Barcelona

*CAP Les Corts, GESCLINIC, Hospital Clínic, Barcelona

Enviado: 01 de noviembre 2008

Aceptado 01 de febrero 2009

2.1. Reactantes de fase aguda

La VSG suele estar elevada en la mayoría de los pacientes con SS e incluso puede sobrepasar los 50 mm en la primera hora en más del 60% de los pacientes (2). En muchas ocasiones, una VSG elevada se relaciona de forma directa con una elevación importante de las proteínas circulantes, especialmente a expensas de una marcada hipergammaglobulinemia. Se han encontrado elevaciones mayores de la VSG en aquellos pacientes con anticuerpos Ro/La (+) (3), describiéndose como un factor predictivo de evolución a SSp en pacientes con síndrome seco (4).

La cuantificación de las proteínas totales puede ser superior a 75 g/l en un 80% de los casos y en el proteinograma, las fracciones *1 y *2 pueden estar elevadas en un 20% de los casos (2). Finalmente, no se han realizado estudios sobre el papel diagnóstico de la PCR en el SS, aunque en un estudio preliminar (5) se han descrito valores normales en 22 de 24 pacientes con SSp respecto a pacientes con SS asociado a AR. Por otra parte, Davidson et al (3) no han encontrado diferencias significativas respecto a el valor medio de la PCR en pacientes con SSp agrupados según su perfil inmunológico (seronegativo, ANA/FR o Ro/La). Es posible que la principal utilidad de la PCR en el SSp sea el diagnóstico diferencial entre la infección y la actividad sistémica de la enfermedad.

2.2. Alteraciones de las gammaglobulinas

La elevación de las gammaglobulinas séricas es uno de los principales datos analíticos característicos del SS, con una prevalencia que puede alcanzar hasta el 70% de los casos (2). Otros tipos de alteraciones descritos son la aparición de una banda monoclonal y la existencia de hipogammaglobulinemia o déficits de ciertas inmunoglobulinas.

a) Hipergammaglobulinemia policlonal

La hipergammaglobulinemia policlonal es uno de los datos analíticos más característicos del SSp y es el reflejo directo de la hiperactividad linfocitaria característica de la enfermedad. Aunque se ha descrito tanto en el SSp como en el secundario, ya en los estudios clásicos de los años 70 se consideró como un dato más representativo de la forma primaria de la enfermedad. Aunque en los estudios clásicos (6) se describe la existencia de hipergammaglobulinemia en casi el 100% de los pacientes con SS, estudios posteriores describen porcentajes inferiores que oscilan entre el 36-42% (6-9) (Tabla 1).

Alexander et al (7) encontraron cifras de gammaglobulinas >4g/l en el 36% de pacientes con SS, mientras que en el estudio reciente de Skopouli et al (132) se encontró una hipergammaglobulinemia (>2g/l) en el 42% de los pacientes con SS.

Los trastornos ocasionados por la elevación de las gammaglobulinas son excepcionales y no suelen observarse fenómenos clínicos de hiperviscosidad ni defectos en la acidificación renal causados por la hipergammaglobulinemia, aunque Skopouli et al (9), describieron un paciente con una importante hipergammaglobulinemia que murió por un tromboembolismo pulmonar severo. En cambio, la relación entre la hipergammaglobulinemia y la afección cutánea en forma de púrpura fue descrita en pacientes con SS en los años 60 y 70, bajo el nombre de púrpura hiperglobulinémica de Waldenström, considerándose incluso como una entidad independiente (10,11). Posteriormente se ha comprobado que en los pacientes con SSp, la existencia de púrpura e hipergammaglobulinemia probablemente forman parte del conjunto de manifestaciones extraglandulares y biológicas asociadas al SSp. Finalmente, la existencia de hipergammaglobulinemia se ha asociado con la positividad de los anticuerpos anti-Ro/SSA. Alexander et al (7) encontraron que los pacientes que muestran positividad ante dichos anticuerpos son serológicamente más reactivos que aquellos

que no los presentan.

Respecto a la elevación específica de las subclases de inmunoglobulinas, lo más frecuente es el aumento de la IgG $>1.5\text{gr/L}$, que se ha reportado en el 80% de los casos (2) y algún estudio ha demostrado que los pacientes con síndrome seco y niveles elevados de IgG, acaban por desarrollar con más frecuencia un SSp (4). Los niveles de IgA suelen ser normales, aunque los de IgA secretora suelen ser el doble de lo normal (2). Los niveles de IgM generalmente son normales (2), aunque se han observado elevaciones policlonales en pacientes con SS asociado a esclerodermia (ES) o a la presencia de niveles elevados de factor reumatoide (FR).

b) Hipogammaglobulinemia y déficits de inmunoglobulinas

La presencia de hipogammaglobulinemia en pacientes con SS se ha considerado clásicamente como presagio de linfoma maligno. Bloch et al encontraron una prevalencia de hipogammaglobulinemia del 3% (2 de 62 pacientes), los 2 casos asociados a reticulosarcomas. Por otra parte, estudios recientes han encontrado que cerca de un 20% de pacientes con SSp presentan cifras bajas ($<1.5\text{g/l}$) de gammaglobulinas, un dato analítico asociado a una menor frecuencia de anticuerpos anti-Ro y anti-La (12).

Por otra parte, se han descrito algunos casos de deficiencias de inmunoglobulinas asociadas al SSp. La inmunodeficiencia descrita con más frecuencia en el SS es el déficit de IgA, aunque debe considerarse como una asociación muy infrecuente ya que desde 1971 sólo se han reportado 7 casos (13-20).

En los 7 pacientes descritos con SS y deficiencia selectiva de IgA, sólo se han descrito infecciones de repetición en un paciente y episodios de parotiditis en otros 2.

Otro trastorno menos frecuente es la deficiencia de IgG2, que se ha relacionado con una mayor susceptibilidad a infecciones bacterianas neu-

mocócicas (16). Sin embargo, Eriksson et al (18) mencionan que los pacientes con SS pueden tener una deficiencia de IgG2 a pesar de tener niveles elevados de IgG, y que tal deficiencia no predispone por sí sola a desarrollar infecciones.

c) Inmunoglobulinas monoclonales circulantes

La existencia de inmunoglobulinas monoclonales circulantes es un dato frecuente en pacientes con SS, ya que se piensa que las inmunoglobulinas monoclonales y el FR se producen en etapas tempranas de forma local en las glándulas salivales de estos pacientes. Aunque la aparición de un pico monoclonal cuantitativamente importante puede ser la primera manifestación biológica del desarrollo de un proceso linfoproliferativo, no es infrecuente observar en pacientes con SSp, la existencia de una gammapatía monoclonal de significado incierto (GMSI) que obliga a descartar su asociación con un síndrome crioglobulinémico y a realizar en estos pacientes un estrecho seguimiento clínico (21). Mediante electroforesis en gel de agarosa de alta resolución, capaz de detectar cantidades mínimas de gammaglobulinas indetectables por métodos electroforéticos de rutina, se pueden detectar cadenas monoclonales en el 47% de los pacientes en suero y en el 76% en orina (2). En un estudio de 1983, se observó la presencia de cadenas ligeras monoclonales en el 100% de los pacientes con SS que presentaban manifestaciones extraglandulares frente al 22% de pacientes que presentaban exclusivamente un síndrome seco (22). En un estudio japonés (23) se describió la presencia de cadenas ligeras monoclonales en el 70% de los pacientes con SS y manifestaciones extraglandulares, además de encontrar bandas ligeras en orina. En este estudio, se describieron 18 pacientes con SS e inmunoglobulinas monoclonales: 8 bandas de tipo IgA, 4 IgG, 4 IgM y 2 con doble banda monoclonal (IgMk/IgGk e IgAk/IgGk). Por otra parte, se revela la importancia de la GMSI como complicación del

SS en un grupo de pacientes japoneses y no japoneses. En ambos grupos, las inmunoglobulinas monoclonales predominantes fueron: 27 IgM, 11 IgA, 6 IgG y una proteína de Bence Jones en un paciente japonés (23).

d) *2 microglobulina

La *2 microglobulina es una proteína de bajo peso molecular (11.700 daltons) secretada por células nucleadas (linfocitos y otras células); forma la cadena ligera de los antígenos leucocitarios humanos (HLA) y se une de forma no covalente a diversas glucoproteínas transmembrana, como a la molécula HLA clase I. Normalmente se encuentra en concentraciones bajas en suero, líquidos corporales y secreciones (24).

Los niveles de *2 microglobulina en suero se encuentran elevados en pacientes con SS y esta elevación se ha relacionado con algunos aloantígenos de histocompatibilidad. En un estudio realizado en 24 pacientes con SS se encontró que en aquellos con elevación de la *2 microglobulina predominaba el haplotipo HLA DR3 y en menor frecuencia el B8 (25). Por otra parte, los niveles de *2 microglobulina se han considerado como un factor predictivo de evolución a SSp en pacientes con síndrome seco (4).

También se han detectado niveles elevados de *2 microglobulina en las glándulas salivales de pacientes con SSp, indicando de esta manera su relación con el grado de infiltración linfocitaria. En un estudio realizado en 49 pacientes con sospecha de SS se encontró una concentración elevada en saliva de la *2 microglobulina (*4 *g/ml) en 35% de ellos, todos diagnosticados de SSp, mientras que el 65% restante, presentaron un SS asociado o bien un síndrome seco (24).

Además de la elevada concentración de la *2 microglobulina presente en las glándulas salivales de pacientes afectados con SSp, también se han encontrado niveles significativos de esta proteína

en suero de pacientes con diversas afectaciones extraglandulares, especialmente a nivel pulmonar, nefrológico y linfoproliferativo.

Se ha propuesto que concentraciones elevadas de la *2 microglobulina en pacientes con enfisema pulmonar se asocian con la existencia de una enfermedad obstructiva de las vías aéreas pequeñas, siendo los niveles de esta proteína en suero inversamente proporcionales a la capacidad vital forzada (CVF), volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV1) y la DLCO (26). También se han descrito niveles elevados de *2 microglobulina en pacientes con SSp y alveolitis linfocítica o neutrofílica.

Por otro lado, se ha estudiado la relación entre niveles elevados de *2-microglobulina y la afección renal en el SS. Pertovaara et al (27) encontraron ATRd en 18 de 55 pacientes (33%), los cuales mostraron niveles elevados de *2 microglobulina en suero respecto a los pacientes con capacidad de acidificación normal. Esto sugiere que los niveles elevados de *2 microglobulina en pacientes con afección renal, traducen la existencia de una prolongada activación linfocitaria y por lo tanto, reflejan la severidad del SS. También se observó una correlación entre la presencia de niveles elevados de *2 microglobulina con la existencia de hipertensión y una duración prolongada de los síntomas de sequedad. Finalmente, también se ha relacionado la existencia de niveles elevados de la *2 microglobulina con la presencia de tumores malignos. Michalski et al (24) encontraron una elevación de la *2 microglobulina en el 77% de pacientes con SS asociado a linfoma o pseudolinfoma.

De acuerdo con lo descrito anteriormente, la detección de la *2 microglobulina en saliva y suero puede ser un método útil y sencillo para estimar el grado de infiltración linfocitaria activa en los órganos afectados por el SS. También se podría utilizar como un parámetro útil de laboratorio en re-

TRABAJOS DE REVISION

spuesta al tratamiento, ya que el incremento en proliferación y aumento de masa linfoidea se correlaciona con los niveles de $\gamma 2$ microglobulina (24).

3. Alteraciones Hematológicas

La existencia de alteraciones hematológicas es un dato analítico que con frecuencia nos encontramos en pacientes con SSp. Diversos autores han descrito alteraciones analíticas en el 40 y el 50% de los pacientes con SSp. Aunque en la mayoría de las ocasiones dichas alteraciones no poseen una traducción clínica, se han descrito diversos casos de debut de un SSp por una hemocitopenia grave y sintomática.

3.1. Alteraciones en la serie roja

La anemia está presente entre el 16 y el 50% (según las distintas series) de los pacientes con SS (6,7,9,28) (Tabla 2).

En general, el tipo más frecuente de anemia es similar a la que se observa en las enfermedades inflamatorias crónicas, es decir, normocítica y normocrómica (2,6). Cabe mencionar que en ocasiones la anemia puede ser debida a causas farmacológicas (2) por ejemplo, a tratamientos prolongados con dosis altas de antiinflamatorios no esteroideos (AINES) (hemorragia digestiva) y corticoides (hipoplasia medular e insuficiencia renal).

Existen pocos estudios que hayan analizado las características de la anemia en el SS. En 1965, Bloch et al, encontraron anemia en 15/62 (24%) pacientes, aunque solamente 3 tenían un Hcto $<30\%$ (2 por una anemia ferropénica y 1 por un síndrome de Felty, en el cual la anemia revirtió tras la realización de una esplenectomía). Alexander et al (7), en un estudio realizado en 75 pacientes, encontraron anemia en un 33% de pacientes siendo la mayoría de ellos anti-Ro/SSA (+). El anticuerpo anti-Ro/SSA puede coexistir con marcadores de hiperreactividad de células B (hipergammaglobulinemia, FR) y otras citopenias

apoyando así una patogénesis autoinmune de la anemia (29). Ramakrishna et al (28) encontraron anemia en 10 de 27 pacientes (37%), aunque sólo describieron una causa evidente de anemia en 7 de ellos: 3 con anemia hemolítica autoinmune (AHAI), 2 con anemia refractaria asociada a síndrome mielodisplásico, 1 con aplasia pura de la serie eritrocitaria y otro paciente con anemia aplásica. Realmente, la mayoría de estos procesos hematológicos suelen ser una causa excepcional de anemia en el SSp que a continuación analizaremos por separado (7,9,18,28-40) (Tabla 3).

***Anemia hemolítica autoinmune.** Aunque algunos estudios consideran la positividad a la prueba de Coombs, como una alteración hematológica frecuente en el SS, entre el 22 al 47% de los pacientes, la hemólisis franca es poco habitual (29).

La AHAI es una manifestación hematológica infrecuente del SSp, ya que hasta la fecha sólo se han descrito 22 pacientes (Tabla 4). Sin embargo, suele hallarse con más frecuencia en pacientes con SS asociado (asociado a AR, LES o ES) o asociado a procesos linfoproliferativos malignos (31). De los casos con SS y AHAI publicados, la mayoría fueron tratados con corticoides, obteniendo buena respuesta, aunque en 3 pacientes fue necesario añadir un tratamiento inmunosupresor (azatioprina en 2 y ciclofosfamida en 1 caso) (17,28,29,31,32,34) (Tabla 4).

De forma excepcional, la AHAI puede ser la primera manifestación hematológica de un SSp incipiente (29), por ello, dada la variabilidad de presentación del SS, es imprescindible incluir al SSp en el diagnóstico diferencial de la AHAI.

La causa de la anemia hemolítica en el SS se desconoce. La hiperactividad de los linfocitos B con la consiguiente producción de múltiples autoanticuerpos es el dato característico del SS y no cabría descartar la posible producción de anticuerpos antieritrocitarios como causantes de la anemia hemolítica en esta enfermedad (31). Es

de importancia mencionar la relación que se ha encontrado entre la anemia hemolítica y la presencia de anticuerpos anti-Ro/SSA. El mecanismo por el cual los anticuerpos anti-Ro/SSA y anti-La/SSB puedan intervenir directamente en el desarrollo de citopenias, se relacionaría con la existencia de diversos estímulos que provocarían la expresión anómala de los antígenos SSA y SSB en la membrana celular cuando habitualmente se localizan en el núcleo (28). Estos estímulos pueden ser tan diversos como la exposición de las células a rayos ultravioleta o infecciones por diversos virus, como el adenovirus o aquellos con un determinado tropismo medular, que inducirían la lisis por autoanticuerpos de los hematíes. Finalmente, se ha descrito un caso de anemia hemolítica en un recién nacido de una madre con SS portadora de anticuerpo anti-Ro/SSA, lo que muestra la implicación de los anticuerpos anti-Ro/SSA en las alteraciones hematológicas de la enfermedad (28).

***Aplasia medular.** Aunque el primer caso de anemia aplásica en el SS se describió en un paciente con linfoma, se han publicado 4 casos (28,35-37) no asociados a procesos linfoproliferativos (37). La anemia aplásica también se ha descrito asociada a otras enfermedades del tejido conectivo, particularmente con el LES, aunque generalmente se debe al tratamiento inmunodepresor. Hasta la fecha, no se han realizado estudios específicos en pacientes con SS y anemia aplásica para delinear los mecanismos o para estudiar la existencia de inhibidores de formación de colonias en suero (28). Es probable que un mecanismo autoinmune similar al descrito en el LES esté implicado en la patogenia del SS con anemia

apláscica. Por otra parte, se ha reportado un paciente con la traslocación (q24, p23) en el gen (14q 24), donde está localizado el gen que codifica el factor de crecimiento tumoral *, una linfocina hematopoyética supresora. Dicha translocación podría conducir a una expresión

anormal del gen del factor de crecimiento tumoral * y por lo tanto, a la supresión de la hematopoyesis (37). Estudios in vitro, han demostrado la existencia de anticuerpos IgG (dependientes o no de complemento) que inhiben la proliferación de la médula ósea (28) en pacientes con LES, aunque no se han realizado estudios similares en pacientes con SS.

✓ **Aplasia pura de la serie roja.** La aplasia pura de la serie roja se ha descrito de forma excepcional en el SS (28), tan sólo se han descrito 2 casos en la literatura (28,41), aunque existen otros casos adicionales en asociación con otras enfermedades autoinmunes como el LES y la AR. Los pacientes suelen presentar una anemia normocítica y normocrómica grave, asociada a reticulopenia y ausencia de eritroblastos en una médula ósea normal (41). La etiología de este síndrome hematológico en asociación con el SSp se desconoce, aunque parece ser que los mecanismos autoinmunes podrían ser los responsables del desarrollo de esta anemia, pues estudios in vitro han implicado al inhibidor eritropoyético IgG en suero y/o linfocitos citotóxicos como mediadores de la aplasia eritrocitaria (28,41). Sin embargo, algunos autores han puesto en duda una posible asociación (42). Esta inhibición afectaría a las células eritroides en diferentes etapas del desarrollo. Como los pacientes con SSp tienen un riesgo elevado de desarrollar linfomas, y considerando que la aplasia de la serie eritrocitaria puede ser la primera manifestación de una leucemia (linfocítica o linfoblástica) o de un linfoma (Hodgkin o no Hodgkin), es importante realizar un seguimiento clínico estricto de estos pacientes (41).

***Mielodisplasia.** Se han descrito pocos casos de pacientes con síndrome mielodisplásico en relación con el SS e incluso con el LES. Ramakrishna et al (28), describieron 2 pacientes ancianos con SS y anemia refractaria con sideroblastos en anillo. La presencia del síndrome mielodisplásico podría ser un hecho ca-

sual no relacionado con el SS pero sí con su edad avanzada. El síndrome mielodisplásico puede acompañarse de diversas anormalidades inmunológicas, incluyendo la presencia de ANA, aunque no hay estudios que relacionen este hecho con la asociación de enfermedades autoinmunes.

* **La anemia perniciosa** es infrecuente en el SS, aunque suele ser la consecuencia final de una gastritis atrófica crónica, que es la afección gastrointestinal más frecuente dentro del SSp (40). La asociación entre anemia perniciosa y SS fue descrita inicialmente por Wegelius et al (39) en 1950. En 1970, Williamson et al (38) describieron 2 pacientes con síndrome seco (xeroftalmía y xerostomía) y anemia perniciosa. Pedro Bodet et al (40) publicaron en 1993 otro caso adicional.

En la patogenia de la gastritis atrófica crónica en el SS, es probable que la inflamación crónica gástrica, conduzca a atrofia y consecuentemente a una anemia perniciosa. Sin embargo, la gastritis atrófica crónica no es suficiente para el desarrollo de una anemia perniciosa (40). La razón de esto se desconoce, aunque puede ser debido al patrón parcheado de la gastritis atrófica crónica en la mayoría de los casos, dejando así zonas libres de afección. Algunos estudios sugieren que la gastritis atrófica crónica en el SS está causada por la propia enfermedad de base ya que se han encontrado infiltrados mononucleares en la mucosa gástrica (40). Por otra parte, los anticuerpos anti-célula parietal (anti-CP) podrían tener un significado diagnóstico en la enfermedad, aunque su frecuencia en el SS varía ampliamente, entre el 10 y el 50%.

3.2. Alteraciones de la serie blanca

Entre un 12 y un 33% de los pacientes con SS pueden presentar leucopenia (6,7,9,43) (Tabla 5). Bloch et al encontraron una prevalencia de leucopenia del 32% (20 de 62 pacientes), la mayoría con cifras cercanas a 3.000/mm³, aunque en 8 pacientes oscilaba entre 1500 - 2400/mm³.

Alexander et al (7) encontraron una prevalencia del 23% de leucopenia (17 pacientes de 75), de los cuales, 14 mostraban anti-Ro/SSA positivo. En el estudio de Aoki et al (43), se encontró prevalencia similar (26%), mientras que Skopouli et al (9) en un estudio de 261 pacientes, encontraron una prevalencia de leucopenia del 12%. Cabe destacar que la asociación de leucopenia y síndrome de Felty se ha descrito en algunos casos, especialmente en pacientes con SS asociado a AR (2).

***Linfocitos.** Se ha descrito la existencia tanto de linfocitosis como de linfopenia en el SSp. La presencia de linfocitosis en el SS se presenta en un 10 y 40% (2). Bloch et al encontraron linfocitosis en 7 pacientes de 62 (11.3%). Por otro lado, Aoki et al (43), encontraron linfopenia en 35 de 99 pacientes (35.3%). En este estudio, los pacientes con linfopenia mostraron menor frecuencia de artralgias aunque la presencia de anti-Ro/SSA y anti-La/SSB fue más frecuente, mientras que otros autores han reportado linfopenia absoluta en pacientes con SS principalmente asociado a AR. La causa de la linfopenia en el SS se desconoce. Henriksson et al (44), en un estudio de 214 pacientes con SSp, fueron los primeros en demostrar la presencia de anticuerpos anti-CD4 en los leucocitos de 12% de pacientes con SSp. Sin embargo, no se encontró correlación alguna entre la presencia de anticuerpos anti-CD4 y la linfopenia. La presencia de anticuerpos anti-CD4 en pacientes con SS es una característica frecuente en pacientes con infección por el VIH y SS, lo que apoya una posible implicación vírica en la patogenia de la enfermedad.

°**Eosinófilos.** La eosinofilia es una anomalía descrita en las series clásicas en aproximadamente un tercio de los pacientes con SS (30%) (2). Bloch et al encontraron una prevalencia similar en un estudio de 62 pacientes: 27 presentaban más de 3% de eosinófilos; 16 más de 6% y 5 más de 10%, aunque sólo un paciente tuvo eosinofilia repetidas superiores al 30%. Es relevante

destacar que ante la coexistencia de linfopenia grave con eosinofilia debe descartarse la existencia de un síndrome hipereosinofílico asociado (2).

***Neutrófilos.** La neutropenia es una manifestación poco frecuente dentro del SS, siendo más frecuente en enfermedades como la AR y el LES. Se han publicado 6 casos de neutropenia en el SSp, 4 en hombres y 2 en mujeres (28,29,45-48) (Tabla 6).

Aunque estudios previos ya habían descrito de forma aislada la existencia de anticuerpos antineutrófilo en pacientes con SSp (49), fue en 1995 (50) cuando se analizó de manera específica su presencia en una serie de 66 pacientes, encontrándose una prevalencia del 45%. Los autores no encontraron correlación entre la presencia de anticuerpos con el recuento de neutrófilos, sugiriendo que los autoanticuerpos se producen como consecuencia de la liberación del Fc*RIIIb que sigue a la activación de los polimorfonucleares (PMN). Aunque la neutropenia crónica es un hallazgo infrecuente en el SSp (28), de manera puntual se ha correlacionado con la existencia de anticuerpos antineutrófilo (46). En otro estudio, Lamour et al (51) analizaron la presencia de anticuerpos IgG e IgM contra el Fc*RIII en 66 pacientes con SSp, encontrando una prevalencia del 24% y 15%, respectivamente. Estos autores encontraron una correlación significativa entre la neutropenia y la presencia de artritis no erosiva, fenómeno de Raynaud, afección pulmonar y la presencia del alelo HLA-DR3. Sin embargo, no encontraron correlación con el nivel sérico de IgG ni con el recuento sérico de PMN. Finalmente, se han detectado niveles circulantes de Fc*RIII en pacientes con SSp (52), ya que el Fc*RIII puede liberarse tras la activación de los PMN. En conclusión, no es posible establecer con claridad el papel de los anticuerpos antipolimorfonucleares en el SSp con los datos que se disponen en la actualidad.

Finalmente, la granulocitopenia inmune grave o

agranulocitosis es poco habitual en las enfermedades autoinmunes en general y en particular en el SSp donde sólo se han reportado 3 casos en la literatura (29,47,48).

c) Alteraciones de la serie plaquetaria

La alteración plaquetaria en el SSp se manifiesta generalmente como una trombocitopenia leve (100 – 150,000/mm³) con una prevalencia que oscila entre el 8 y el 15% según diversos estudios (7,28,43) (Tabla 7)

Bloch et al encontraron trombocitopenia leve (100 – 150,000/mm³) en 5 de 62 pacientes (8%) mas ningún caso de trombocitopenia severa (<50,000/mm³). Ramakrishna et al (28) en un estudio de 27 pacientes con SS describieron 5 con trombocitopenia (19%), 4 de ellos diagnosticados de púrpura trombocitopénica idiopática y dos de ellos con una buena respuesta al tratamiento corticosteroide.

Una revisión de la literatura japonesa (53), ha reportado más casos de trombocitopenia en pacientes con SSp que en el SS asociado. De los 20 pacientes con SS estudiados, la trombocitopenia se presentó en 16 con SSp y en 4 con SS asociado.

Por otra parte, se considera que la trombocitopenia grave (<50,000/mm³) es infrecuente dentro del SSp, tan sólo se han descrito 6 casos de trombocitopenia grave (28,29,53) (Tabla 8).

Entre ellos destacan 5 mujeres (entre los 37 y los 66 años) y un varón de 9 años, en quienes se constatan datos de sangrado espontáneo; los cinco pacientes fueron tratados con corticoides, además de ciclofosfamida y plasmaféresis en la única paciente que presentó diátesis hemorrágica. Por otra parte, se ha descrito un caso de trombocitopenia severa de causa farmacológica en un paciente con SS. Haro et al (54), describieron un paciente con SS y fallo cardiaco, el cual desarrolló trombocitopenia grave tras la aplicación de digoxina. Esta revirtió tras la suspensión inmediata del medicamento. La coexistencia

de un SSp con otros procesos plaquetopénicos como la púrpura trombótica trombocitopénica debe considerarse como un hecho excepcional. La trombocitopenia en pacientes con SS está principalmente causada por la destrucción plaquetaria debida a anticuerpos antiplaquetarios o por la mediación de inmunocomplejos, similar al de los pacientes con LES. En 3 pacientes con SS y plaquetopenia descritos en la literatura, se han detectado anticuerpos antiplaquetarios IgG y anticuerpos IgM en 1 caso (53). La trombocitopenia se ha relacionado con la presencia de anticuerpos anti-Ro/SSA y/o anticuerpos anti-La/SSB. Alexander et al (7) encontraron trombocitopenia en 11% de los pacientes (8 de 75) con SS, siete de ellos con anti-Ro/SSA y Aoki et al (43) encontraron trombocitopenia en 7 de sus 99 (7%) pacientes, todos con anticuerpos anti-La/SSB. Es de importancia mencionar que esta anomalía hematológica fue más frecuente en pacientes jóvenes y varones que en mujeres, los cuales mostraron mayor tendencia a la afección cutánea, a la presencia de ANA y FR.

En conclusión, la trombocitopenia, al igual que cualquier otra anomalía hematológica, puede constituir el primer signo de un SS latente (29,55,56) bien sea primario o asociado.

4. Alteraciones inmunológicas

4.1. Anticuerpos antinucleares

La determinación de los ANA suele ser el principal dato inmunológico a solicitar cuando se sospecha la existencia de una enfermedad autoinmune. Su positividad forma parte de los criterios diagnósticos tanto del LES como del SSp. La positividad de los ANA en pacientes con SSp suele ser superior al 80% (57), aunque los trabajos publicados respecto a su asociación con manifestaciones clínicas son escasos. Nuestro grupo (57) no ha encontrado relación estadísticamente significativa con ninguna manifestación clínica y sí con la presencia de anticuerpos anti-Ro/SSA y anti-La/SSB. En pacientes con títulos

elevados de ANA y negatividad para anti-Ro/La, hemos detectado su asociación con mayor frecuencia de afección pulmonar y fenómeno de Raynaud.

4.2. FR

El FR es una inmunoglobulina IgM dirigida contra la fracción Fc de inmunoglobulinas IgG autólogas circulantes. En la mayoría de los estudios realizados en pacientes con SSp se ha demostrado un porcentaje elevado de positividad para el FR (58), cercana al 50%. Sin embargo, son pocos los trabajos que han analizado la asociación entre la presencia de FR y las manifestaciones clínicas e inmunológicas del SSp. En un estudio se ha encontrado una prevalencia del 38%, destacando una relación estadísticamente significativa con la presencia de afección articular, vasculitis cutánea y positividad para anticuerpos anti-Ro/SSA y anti-La/SSB. Es posible que en algunos de los pacientes con SSp la detección de FR se asocie a la presencia de crioglobulinemia, reflejando la actividad de tipo FR que poseen dichas crioglobulinas.

4.3. Anticuerpos anti-Ro/SSA y anti-La/SSB

Los anticuerpos contra el antígeno Ro/SSA se describieron por primera vez en 1962 en el suero de pacientes con SSp. Se consideran los autoanticuerpos con mayor especificidad para el diagnóstico del SSp, aunque aparezcan en porcentajes variables (30 - 70%, según la técnica empleada y la cohorte estudiada). Por otra parte, existe una clara relación entre la existencia de anticuerpos anti-Ro/SSA maternos y bloqueo cardíaco congénito (59). El primer dato sugestivo de SSp en mujeres Ro positivas asintomáticas puede ser el nacimiento de un niño con bloqueo cardíaco congénito, ya que el 60% de las madres están asintomáticas en el momento del nacimiento. También se ha descrito la asociación de miositis y positividad para anticuerpos anti-Ro/SSA en pacientes con SSp. Finalmente, se han descrito

otras asociaciones. Alexander et al (60) han descrito una mayor prevalencia de parotidomegalia y linfadenopatía en pacientes con SSp y anticuerpos anti-Ro/SSA. También se ha descrito una mayor prevalencia de anti-Ro/SSA en aquellos pacientes con un inicio precoz de la enfermedad (61). Clásicamente se ha asociado la presencia de anticuerpos anti-Ro/SSA con la existencia de anemia (60,62), leucopenia (3,60,52-64), linfopenia (43,63,64) y trombocitopenia (43,62). Recientemente se ha corroborado la asociación con leucopenia en un análisis estadístico multivariado (65). Por otra parte, diversos autores han asociado la existencia de hipergammaglobulinemia con anticuerpos anti-Ro/SSA positivos (60,62). Por otra parte, diversos estudios han analizado la relación entre los anticuerpos anti-La/SSB y las manifestaciones clínicas del SSp. Venables et al (66) encontraron una asociación entre el anti-La/SSB, parotidomegalia y el desarrollo de púrpura cutánea. Otros autores han descrito su asociación con la leucopenia, la linfopenia, la hipergammaglobulinemia, el FR, la parotidomegalia y la vasculitis (62). Por otra parte, se ha descrito mayor afección articular, fenómeno de Raynaud, vasculitis cutánea, afección tiroidea y positividad para ANA, FR y anti-Ro/SSA en aquellos con anti-La/SSB, además de una posible asociación con linfopenia y trombocitopenia (65).

4.4. Otros autoanticuerpos

Los anticuerpos contra el ácido desoxirribonucleico de doble cadena (anti-dsDNA) y los anti-Sm constituyen uno de los criterios diagnósticos de LES, y no suelen detectarse en pacientes con SSp. Estudios recientes sugieren que la existencia de títulos elevados de anti-dsDNA en pacientes con SSp sugiere una posible evolución a LES (67,68). Respecto a los anticuerpos contra la ribonucleoproteína (anti-RNP), se han descrito prevalencias que oscilan entre el 8 y el 28% de casos, aunque probablemente se incluyan tanto SSp primarios como asociados. De forma aislada

se ha descrito la positividad de anticuerpos anti-centrómero (ACA) en pacientes con SSp. Es posible que su detección pueda representar un dato inicial de posible evolución a ES limitada. Es aconsejable detectar los ACA en todo paciente con SS y Raynaud, especialmente en aquellos con ANA a títulos elevados con negatividad para Ro/La. Varios autores han analizado la prevalencia de anticuerpos antifosfolípidicos (AAF) en pacientes con SSp, encontrando una prevalencia que oscila entre el 2 y el 33%, aunque su presencia suele considerarse como un mero epifenómeno autoinmune sin repercusiones clínicas. La presencia de anticuerpos AMA fue descrita por primera vez en 1965 en pacientes con CBP, en los que se detectan en un 95% de los casos. El frecuente solapamiento entre la CBP y el SSp motiva que la detección de AMA en un paciente con SSp sugiera la existencia de una CBP asociada (69).

4.5. Crioglobulinas

Las crioglobulinas son inmunoglobulinas circulantes que precipitan in vitro con el frío. Un estudio reciente (21) ha analizado la presencia de crioglobulinas en 115 pacientes con SSp, encontrando una prevalencia del 16%, muy similar a la obtenida por Tzioufas et al (70) (19% en 103 pacientes). El papel de las crioglobulinas en el SSp se centra en tres importantes aspectos: su clara relación con manifestaciones clínicas de tipo vasculítico, su asociación con el VHC (obliga a descartar dicha infección en todo paciente con SSp y crioglobulinemia) y finalmente, su carácter predictivo de posible desarrollo a linfoma.

4.6. Hipocomplementemia

La determinación rutinaria del complemento (C3, C4 y CH50) es una herramienta clínica importante en el manejo de algunas enfermedades autoinmunitarias. El mejor ejemplo es el LES, en el cual, la hipocomplementemia se correlaciona directamente con la actividad de la enfermedad, es-

pecialmente con el desarrollo de neuropatía. A pesar de que la hipocomplementemia es un dato inmunológico que con frecuencia presentan los pacientes con SSp, su estudio en esta enfermedad ha sido escaso. Suele observarse un descenso del CH50, sobretodo a expensas del descenso de C4, siendo más raro el descenso de C3. Suele traducir la existencia de una crioglobulinemia asociada, y se ha demostrado que está relacionada con una mayor frecuencia de procesos linfoproliferativos y mayor mortalidad en pacientes con SSp (9).

5. Conclusión

A principios de este nuevo siglo, casi 75 años después de la Tesis Doctoral de Henrik Sjögren, los conocimientos que han aparecido en estos últimos años han contribuido de forma crucial a despertar el interés por la historia natural de una

enfermedad habitualmente poco conocida e incluso infravalorada entre los propios médicos. La elevada prevalencia del SS primario en la población general obliga a adquirir los máximos conocimientos sobre su evolución, con el fin de ofrecer a los pacientes la información más adecuada respecto a la evolución de su enfermedad. Una correcta y acertada interpretación de los datos analíticos del paciente, incluyendo hemograma, proteínas séricas, reactantes y autoanticuerpos, nos permitirá realizar un diagnóstico lo más precoz posible de las complicaciones que puedan aparecer durante el seguimiento del paciente y la instauración, también lo más precozmente posible, de las estrategias terapéuticas más adecuadas para mejorar la supervivencia y la calidad de vida del paciente con SS primario. munes

TABLA 1. Prevalencia de hipergammaglobulinemia policlonal en el SSp

Autor	Año	Pacientes (n)	Criterios	Hipergammaglobuline- n (%)	Definición
Bloch et al	1965	62	NE	62 (100)	>1.4g/100ml
Martínez et al	1979	30	Bloch	29 (97)	NE
Alexander et al	1983	75	NE	27 (36)	>4g/l
Sutcliffe et al	1998	72	Europeos	26 (36)	NE
Skopouli et al	2000	261	Europeos	109 (42)	>2g/l

NE, no especificado

TABLA 2. Prevalencia de anemia en pacientes con SS

Autor	Año	Parámetro utilizado	Pacientes (n)	Anemia n (%)
Bloch et al	1965	Htc<38%	62	15 (24)
Martínez et al	1979	NE	30	15 (50)
Alexander et al	1983	Htc<35%	75	25 (33)
Ramakrishna et al	1992	Hb<130g/l	27	10 (37)
Skopouli et al	2000	Htc<35%	261	42 (16)
TOTAL			455	107 (24%)

Hcto, hematocrito; **Hb**, hemoglobina; **NE**, no especificado

TABLA 3. Pacientes con SSp y causas infrecuentes de anemia

Autor	Año	Pacientes (n)	Edad	Sexo	Tipo de anemia
Chudwin et al	1981	1	10	H	AHAI
Boling et al	1983	1	71	M	AHAI
	1983	1	63	M	AHAI
Schattner et al	1983	1	NE	NE	AHAI
Alexander et al	1983	3	NE	NE	AHAI
Montecucco et al	1986	1	27	H	AHAI
Ramakrishna et al	1992	1	82	M	AHAI
	1992	1	51	M	AHAI
	1992	1	59	M	AHAI
Montane de la Roque et al	1993	1	NE	NE	AHAI
Usui et al	1998	1	50	M	AHAI
Schattner et al	2000	1	32	M	AHAI
Skopouli et al	2000	8	NE	NE	AHAI
Fye et al	1980	1	41	M	Anemia aplásica
Yoshida et al	1986	1	32	M	Anemia aplásica
Ramakrishna et al	1992	1	64	M	Anemia aplásica
Quiquandon et al	1997	1	28	H	Anemia aplásica
Williamson et al	1970	2	NE	NE	Anemia perniciosa
Wegelius et al	1970	1	NE	NE	Anemia perniciosa
Pedro- Bodet et al	1993	1	76	H	Anemia perniciosa
Ramakrishna et al	1992	1	65	H	Anemia refractaria
	1992	1	75	M	Anemia refractaria
Giordano et al	1995	1	40	M	Aplasia pura serie roja
Ramakrishna et al	1992	1	36	M	Aplasia pura serie roja

M, mujer; **H**, hombre; **NE**, no especificado; **AHAI**, anemia hemolítica autoinmune

TRABAJOS DE REVISIÓN

TABLA 4. Pacientes con SSP y AHAI: tratamientos recibidos y evolución

Autor	Año	Edad	Sexo	Terapia inicial	Tratamiento de mantenimiento	Respuesta
Schattner et al	1983	NE	NE	Prednisona	Azatioprina	Buena
Boling et al	1983	71	M	Prednisolona	Prednisolona	Hb = 130 g/L
	1983	63	M	Prednisolona	Prednisolona	Buena
Montecucco et	1986	27	H	Prednisona	Prednisona	NE
Ramakrishna	1992	51	M	Prednisolona	Danazol	NE
	1992	82	M	Prednisolona	Prednisolona	Hb = 130 g/L
	1992	59	M	Danazol	Danazol	Hb = 120 g/L
Usui et al	1998	50	M	Prednisona	Ciclofosfamida	Buena
Schattner et al	2000	32	M	Prednisolona	Azatioprina	Hb = 130 g/L

M, mujer; **H**, hombre; **NE**, no especificado; **Hb**, hemoglobina

TABLA 5. Prevalencia de leucopenia en pacientes con SS

Autor	Año	Parámetro utilizado	Pacientes (n)	Leucopenia (n%)
Bloch et al	1965	<4000/mm3	62	20 (32)
Martínez-Lavin et al	1975	NE	30	10 (33)
Alexander et al	1983	<4000/mm3	75	17 (23)
Aoki et al	2000	NE	99	26 (26)
Skopouli et al	2000	<4000/mm3	261	31 (12)
TOTAL			527	104 (20%)

NE, no especificado

TABLA 6. Pacientes con SSP y neutropenia: casos publicados **TABLA 7.** Prevalencia de trombocitopenia en pacientes con SS

Autor	Año	Sexo	Edad	Alteración
Starkebaum et al	1981	H	42	Neutropenia autoinmune crónica
	1981	H	50	Neutropenia autoinmune crónica
	1981	H	59	Neutropenia autoinmune crónica
Ramakrishna et al	1992	M	51	Neutropenia autoinmune crónica
	1992	M	58	Neutropenia autoinmune crónica
Yamato et al	1990	H	74	Neutropenia autoinmune crónica
Goske et al	1980	NE	NE	Agranulocitosis
Petrasovicova et al	1990	NE	NE	Agranulocitosis
Schattner et al	2000	M	77	Agranulocitosis

M, mujer; **H**, hombre; **NE**, no especificado

TABLA 7. Prevalencia de trombocitopenia en pacientes con SS

Autor	Año	Criterio utilizado	Pacientes (n)	Trombopenia n (%)
Bloch et al	1965	<150000/mm ³	62	5 (8)
Alexander et al	1983	<150000/mm ³	75	8 (11)
Ramakrishna et al	1992	<150000*109l	27	5 (15)
Aoki et al	2000	NE	99	7 (7)
TOTAL			263	25 (9%)

NE, no especificado

TABLA 8. Trombocitopenia grave (<50,000) en pacientes con SSp

Autor	Año	Plaquetas	Edad	Sexo	Síntomas	Tratamiento	Respuesta
Sugai et al	1989	12000	37	M	-	Prednisona	Plaq >150000
	1989	42000	66	M	Purpura	Prednisona	Plaq >150000
Ramakrishna et al	1992	12000	51	M	Purpura	Prednisolona	NE
						Danazol	
	1992	10000	9	H	Hematomas	Prednisolona	Plaq >100000
					Sangrado de encías	Danazol	
	1992	13000	65	M	Hematomas	Prednisolona	Plaq <50000
						Danazol	
						Vincristina	
						Ciclosporina A	
Shattner et al	2000	30000	58	M	Sangrado de encías	Prednisona	Buena
						Ciclofosfamida	
						Plasmaféresis	

M, mujer; H, hombre; NE, no especificado; Plaq, plaquetas

Bibliografía

- Sjögren H. Zur Kenntnis der Keratoconjunctivitis sicca (Keratitis Filiformis bei Hypofunktion der Tränendrüsen). Acta Ophthalmol (Copen). 1933;11 (suppl 2):1-151.
- Kahn M.F., Peltier A.P., Meyer O, Piette J.C. Les Maladies systemiques. Gougerot Sjogren's syndrome. Flamnation De 3^a, 2^a tiraje, 1991:517-8.
- Davidson B.K.S, Kelly C.A, Griffiths I.D. Primary Sjogren's syndrome in the North East of England: a long-term follow-up study. Rheumatology 1999;38:245-53.
- Pertovaara M, Korpela M, Uusitalo H, Pukander J, Miettinen A, Helin H, Pasternack A. Clinical follow up study of 87 patients with sicca symptoms (dryness of eyes or mouth, or both). Ann Rheum Dis 1999;58:423-7.

5. Youinou P, Fauquert P, Pennec YL, Bendaoud B, Katsikis P, Le Goff P. Raised C-reactive protein response in rheumatoid arthritis patients with secondary Sjogren's syndrome. *Rheumatol Int* 1990;10:39-41.
6. Martínez-Lavin M, Vaughan J, Tan E. Autoantibodies and the spectrum of Sjogren's syndrome. *Ann Intern Med* 1979;91:185-90.
7. Alexander EL, Arnett FC, Provost TT, Stevens MB. Sjogren's Syndrome: association of Anti-Ro(SS-A) antibodies with vasculitis, hematologic abnormalities, and serologic hyperactivity. *Ann Intern Med* 1983;98:155-9.
8. Sutcliffe N, Inanc M, Speight P, Isenberg D. Predictors of lymphoma development in primary Sjogren's syndrome. *Semin Arthritis Rheum* 1998;28:80-7.
9. 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.
10. Katayama I. Clinical analysis of recurrent hypergammaglobulinemic purpura associated with Sjogren's syndrome. *J Dermatol* 1995;22:186-90.
11. Malaviya AN, Kaushik P, Budhiraja S, al-Mutairi M, Nampoori MR, Hussein A, Akanji AO. Hypergammaglobulinemic purpura of Waldenstrom: report of 3 cases with a short review. *Clin Exp Rheumatol* 2000;18:518-22.
12. Ramos-Casals M, Fernández M, García Carrasco et al. Prevalencia y significado clínico de las hipogammaglobulinemia en pacientes con SSp. *Rev Esp Reumatol* 2001;8 (Supl):147.
13. Amman AJ, Hong R. Selective IgA deficiency: and a review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 197;50:226-36.
14. Rodríguez-Cuartero A, Ceballos A, Gómez del Cerro. Síndrome de Sjogren primario y deficiencia de IgA. *Letter. Rev Clin Esp* 1991;198:299-300.
15. Perez Pena F, Martínez Santos P, Sanchez Ramos A, Mateos Sanchez A, Lopez Alonso G. Deficiencia selectiva de IgA. *Rev Clin Esp* 1978;148:521-3.
16. Matter L, Wilhelm J, Angehrn W. Selective antibody deficiency and recurrent pneumococcal bacteremia in a patient with Sjogren's syndrome. Hyperimmunoglobulinemia G, and deficiencies of IgG2 and IgG4. *N Engl J Med* 1985;312:1039-42.
17. Montecucco C, Cherie-Ligniere EL, Rosso R, Longhi M, Riccardi A. Sjogren-like syndrome in kappa chain deficiency. *Arthritis Rheum* 1986;29:1532-3.
18. Eriksson P, Almroth G, Denneberg T, Lindstrom FD. IgG2 Deficiency in primary Sjogren's syndrome and Hypergammaglobulinemic Purpura. *Clin Immunol Immunophatol* 1994;70:60-5.
19. Steuer A, McCrea DJ, Colaco CB. Primary Sjogren's syndrome, ulcerative colitis and selective IgA deficiency. *Postgrad Med J* 1996;72:499-500.
20. Wanchu A, Bambery P, Sud A, Chawla Y, Vaiphei K, Deodhar SD. Autoimmune hepatitis in a patient with primary Sjogren's syndrome and selective IgA deficiency. *Trop Gastroenterol* 1998;19:62-3.
21. Ramos-Casals M, Cervera R, Yagüe J, García-Carrasco M, O. Trejo, Jiménez S et al. Cryoglobulinemia in primary SS: prevalence and clinical characteristics in a series of 115 patients. *Semin Arthritis Rheum* 1998;28:200-5.
22. Talal N, Moutsopoulos H.M., Kassin SS (Eds) Sjogren's syndrome, clinical and immunological aspects. Lymphoid malignancy and monoclonal proteins. Springer Verlag, Berlin Heidelberg 1987:129-36.
23. Sugai S, Shimizu S, Tachibana J, Sawada M, Hirose Y, Takiguchi T, Konda S. Monoclonal gammopathies in patients with Sjogren's syndrome. *Jpn J Med* 1988;27:2-9.
24. Michalski JP, Daniels TE, Talal N, Grey HM. *2 microglobulin and lymphocytic infiltration in Sjogren's syndrome. *N Engl J Med* 1975; 293:1228-31.
26. Bianucci G, Campana G, Maddali-Bongi S, D'Agata A, Pradella F, Colafranceschi M, Castagnoli A. Serum beta 2-microglobulin and HLA alloantigens in primary Gougerot-Sjogren syndrome. A possible relation with HLA-DR3 specificity. *Rev Rhum Mal Osteoartic* 1991;58:339-42.
27. Lahdensuo A, Korpela M. Pulmonary findings in patients with primary Sjogren's syndrome. *Chest* 1995;102:316-9.
28. Pertovaara M, Korpela M, Kouri T, Pasternack A. The occurrence of renal involvement in primary Sjogren's syndrome: a study of 78 patients. *Rheumatology* 1999;38:1113-20.
29. Ramakrishna R, Chaudhuri K, Sturgess A, Manoharan A. Haematological manifestations of primary Sjogren's syndrome: a clinicopathological study. *Q J Med* 1992;84:547-54.
30. Schattner A, Friedman J, Klepfish A, Berrebi A. Immune cytopenias as the presenting finding in primary Sjogren's syndrome. *Q J Med* 2000;93:825-9.
31. Chudwin DS, Daniels TE, Wara DW, Ammann AJ, Barrett DJ, Whitcher JP, Cowan MJ. Spectrum of Sjogren's syndrome in children. *J Pediatr* 1981;98:213-7.
32. Boling EP, Wen J, Reveille JD, Bias WB, Chused TM, Arnett FC. Primary Sjogren's syndrome and autoimmune hemolytic anemia in sisters. *Am J Med* 1983;74:1066-71.
33. Schattner A, Shtalrid M, Berrebi A. Autoimmune hemolytic anemia preceding Sjogren's syndrome. *J Rheumatol* 1983;10:482-4.
34. Montane de la Roque P, Arlet P, Chartier JP, Cornu JJ, Juchet H, Ollier S, Le Tallec Y. Autoimmune hemolytic anemia disclosing primary Gougerot-Sjogren

- syndrome. *Rev Med Interne* 1993;14:133-4.
35. Usui K, Anzai C, Sano K. Primary Sjogren's syndrome with pulmonary hypertension. *Nihon Koyuki Gakkai Zasshi* 1998;36:478-81.
 36. Fye KH, Daniels TE, Zulman J, Michalski JP, Jaffe R, Talal N. Aplastic anemia and lymphoma in Sjogren's syndrome. *Arthritis Rheum* 1980;23:1321-5.
 37. Yoshida H, Wakashin M, Okuda K. Successful treatment of aplastic anemia associated with chronic thyroiditis and Sjogren's syndrome. *J Rheumatol*. 1986;13:1189-90.
 38. Quiquandon I, Morel P, Lai JL, Bauters F, Dresch C, Gluckman E, et al. Primary Sjogren's syndrome and aplastic anaemia. *Ann Rheum Dis* 1997;56:438-41.
 39. Williamson J, Paterson RW, McGavin DD, Greig WR, Whaley K. Sjogren's syndrome in relation to pernicious anaemia and idiopathic Addison's disease. *Br J Ophthalmol*. 1970;54:31-6.
 40. Wegelius O, Fyhrquist F, Adner PL. Sjogren's syndrome associated with vitamin B12 deficiency. *Acta Rheum Scand* 1970;16:184-90.
 41. Pedro-Botet J, Coll J, Tomas S, Soriano JC, Gutierrez-Cebollada J. Primary Sjogren's syndrome associated with chronic atrophic gastritis and pernicious anemia. *J Clin Gastroenterol* 1993;16:146-8.
 42. Giordano N, Senesi M, Battisti E, DeRegis FM, Gennari C. Sjogren's syndrome and pure red cell aplasia. *Clin Exp Rheumatol* 1996;14:344-5.
 43. Ibkhatra S, Jacobson L, Manthorpe R. The association of pure red cell aplasia and primary Sjogren's syndrome. *Clin Exp Rheumatol* 1997;15:119-20.
 44. Aoki A, Ohno S, Ueda A. Hematological abnormalities of primary Sjogren's syndrome. *Nihon Rinsho Meneki Gakkai Kaishi* 2000;23:124-8.
 45. Henrikson G, Manthorpe R, Bredberg A. Antibodies to CD4 in primary Sjogren's syndrome. *Rheumatology (Oxford)* 2000;39:142-7.
 46. Starkebaum G, Dancy JT, Arend WP. Chronic neutropenia: possible association with Sjogren's syndrome. *J Rheumatol*. 1981;8:679-84.
 47. Yamato E, Fujioka Y, Masugi F, Nakamaru M, Tahara Y, Kurata Y, Ogihara T. Autoimmune Neutropenia with anti-neutrophil autoantibody associated with Sjogren's syndrome. *Am J Med Sci* 1990;300:102-3.
 48. Goske J, Askari AD, Dickman E, Forman WB, Crum ED. Granulocytopenia with marked lymphocytosis manifesting Sjogren's syndrome. *Am J Hematol* 1980;9:435-7.
 49. Petrasovicova V, Pavelka K Jr, Neuwirtova R, Korinkova P. Agranulocytosis in a patient with primary Sjogren's syndrome. *Clin Rheumatol* 1990;9:530-4.
 50. Boros P, Odin JA, Chen J, Unkeless JC. Specificity and class distribution of Fc γ R-specific autoantibodies in patients with autoimmune disease. *J Immunol* 1994;152:302.
 51. Lamour A, Le Corre R, Pennec YL, Cartron J, Youinou P. Heterogeneity of neutrophil antibodies in patients with primary Sjogren's syndrome. *Blood* 1995;86:3553-9.
 52. Lamour A, Le Corre R, Pennec YL, Youinou P. Anti-Fc gamma receptor autoantibodies is related to the clinical presentation of primary Sjogren's syndrome. *J Rheumatol* 1995;22:2241-5.
 53. Lamour A, Soubrane C, Ichen M, Pennec YL, Khayat D, Youinou P. Fc-gamma receptor III shedding by polymorphonuclear cells in primary Sjogren's syndrome. *Eur J Clin Invest* 1993;23:97-101.
 54. Sugai S, Tachibana J, Shimizu S, Konda S. Thrombocytopenia in patients with Sjogren's syndrome. *Arthritis Rheum* 1989;32:234-5.
 55. Haro T, Shimoike E, Horiuchi T, Maruyama T, Niho Y. Severe thrombocytopenia caused by digitoxin intoxication in a patient with heart failure associated with Sjogren's syndrome. *Jpn Circ J* 2000;64:309-11.
 56. Berrebi A, Shtalrid M, Talmor M, Vorst E. Thrombocytopenia in Sjogren's syndrome. *Arthritis Rheum* 1982;25:1510.
 57. Berrebi A, Schattner A. Sjogren's syndrome with IgG kappa paraprotein and thrombocytopenia. *Arthritis Rheum* 1981;24:1451-2.
 58. Ramos M, Cervera R, Garcia-Carrasco M, Miret C, Munoz FJ, Espinosa G. Síndrome de Sjögren primario: características clínicas e inmunológicas en una serie de 80 pacientes. *Med Clin (Barc)* 1997;108:652-7.
 59. Fox RI, Howell FV, Bone RC, Michelson PE. Primary Sjögren's syndrome: clinical and immunopathologic features. *Semin Arthritis Rheum* 1984;14:77.
 60. Simmons-O'Brien E, Chen S, Watson R, Antoni C, Petri M, Hochberg M, et al. One hundred anti-Ro(SS-A) antibody positive patients: a 10-year follow-up. *Medicine (Baltimore)* 1995;74:109-30.
 61. Alexander EL, Josifek L, Provost TT, Alexander GE. Myositis/vasculitis in primary Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum* 1982;25:S75.
 62. Tishler M, Yaron I, Shirazi I, Yaron M. Clinical and immunological characteristics of elderly onset Sjogren's syndrome: a comparison with younger onset disease. *J Rheumatol* 2001;28:795-7.
 63. Tsuzaka K, Ogasawara T, Tojo T, Fujii H, Tsukatani Y, Kubo A, Homma M. Relationship between autoantibodies and clinical parameters in Sjögren's syndrome. *Scand J Rheumatol* 1993;22:1-9.
 64. Harley JB, Alexander EL, Bias WB, Fox OF, Provost TT, Reichlin M, et al. Anti-Ro(SS-A) and anti-La(SS-B) in patients with Sjogren's syndrome. *Arthritis Rheum* 1986;29:196-206.
 65. Cavazzana I, Franceschini F, Belfiore N, Quin-

TRABAJOS DE REVISIÓN

- zanini M, Caporali R, Calzavara-Pinton P, et al. Undifferentiated connective tissue disease with antibodies to Ro/SSa: clinical features and follow-up of 148 patients. *Clin Exp Rheumatol*. 2001;19:403-9.
66. Ramos-Casals M, Font J, Garcia-Carrasco M, Brito MP, Rosas J, Calvo-Alen J, et al. Primary Sjogren syndrome: hematologic patterns of disease expression. *Medicine (Baltimore)*. 2002;81:281-92.
67. Venables PJ, Charles PJ, Buchanan RR, Yi T, Mumford PA, Schrieber L, et al. Quantitation and detection of isotypes of anti-SS-B antibodies by ELISA and Farr assays using affinity purified antigens: an approach to the investigation of Sjögren's syndrome and systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1983;26:146-55.
68. Satoh M, Yamagata H, Watanabe F, Nakayama S, Ogasawara T, Tojo T, Akizuki M. Development of anti-Sm and anti-DNA antibodies followed by clinical manifestation of systemic lupus erythematosus in an elderly woman with long-standing Sjögren's syndrome. *Lupus* 1995;4:63-5.
69. Zufferey P, Meyer OC, Bourgeois P, Vays-sairat M, Kahn MF. Primary systemic Sjögren syndrome preceding systemic lupus erythematosus: a retrospective study of 4 cases in a cohort of 55 SS patients. *Lupus* 1995;4:23-7.
70. Garcia-Carrasco M, Ramos-Casals M, Font J, Vives J. Interpretación de las pruebas inmunológicas en el síndrome de Sjögren. En "Síndrome de Sjögren", eds Ramos-Casals M, García-Carrasco M, Anaya JM, Coll J, Cervera R, Font J, Ingelmo M. Ed. Masson, Barcelona 2003, pp445-466.
71. Tzioufas AG, Manoussakis MN, Costello R, Silis M, Papadopoulos NM, Moutsopoulos HM. Cryoglobulinemia in autoimmune rheumatic diseases. Evidence of circulating monoclonal cryoglobulins in patients with primary Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum*. 1986;29:1098-104.