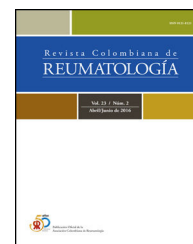




Revista Colombiana de REUMATOLOGÍA

www.elsevier.es/rcreuma



Artículo de revisión

Diagnóstico diferencial dentro del espectro del síndrome de Sjögren

Kelly Patricia Vega Castro^{a,b,c,*} y Neil Smith Pertuz Charris^{a,d,e}

^a Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, Colombia

^b Facultad de Medicina, Universidad del Rosario, Bogotá, Colombia

^c Hospital Universitario Mayor Mederi, Bogotá, Colombia

^d Artmédica, Medellín, Colombia

^e Nueva Clínica Sagrado Corazón, Medellín, Colombia

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 25 de enero de 2020

Aceptado el 3 de junio de 2020

Palabras clave:

Síndrome de Sjögren

Síndrome sicca

Queratoconjuntivitis seca

RESUMEN

El síndrome de Sjögren es una enfermedad autoinmune sistémica caracterizada clínicamente por ojo y boca secos, acompañados de manifestaciones extraglandulares como edema de glándulas submandibulares y parotidomegalia. La prevalencia varía en diferentes estudios epidemiológicos del 5 al 30%, dependiendo de la población estudiada. La xeroftalmia es más común en mujeres y su frecuencia incrementa con la edad. Cuando evaluamos un paciente con síndrome de Sjögren, debemos tener en cuenta diagnósticos diferenciales que pueden simular esta patología, como causas locales, sistémicas que incluyen metabólicas, infecciosas, medicamentosas, infiltrativas y malignas. Es necesario el estudio de otras causas para decidir si la terapia dirigida puede ser benéfica y evitar riesgos de eventos adversos en pacientes con síndrome sicca no autoinmune. Se realizó una revisión narrativa sobre los diagnósticos diferenciales en el espectro de paciente con síndrome seco a través de búsqueda de la literatura en las bases de datos PubMed y Google Scholar.

© 2020 Asociación Colombiana de Reumatología. Publicado por Elsevier España, S.L.U.

Todos los derechos reservados.

Differential diagnosis within the spectrum of Sjögren's syndrome

ABSTRACT

Sjögren's syndrome is a systemic autoimmune disease clinically characterised by dry eye and mouth accompanied by extra-glandular manifestations such as oedema of the submandibular glands and parotidomegaly. The prevalence of dry eye varies from 5% to 30% in different epidemiological studies, depending on the studied population. Xerophthalmia is more common in women and its frequency increases with age. When evaluating a patient

Keywords:

Sjögren's syndrome

Sicca syndrome

Keratoconjunctivitis sicca

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: vegareumatologa@gmail.com (K.P. Vega Castro).

<https://doi.org/10.1016/j.rcreu.2020.06.002>

0121-8123/© 2020 Asociación Colombiana de Reumatología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

with Sjögrens syndrome, differential diagnoses with disease that can simulate this pathology must be taken into account, such as local, systemic causes that include metabolic, infectious, medicinal, infiltrative, and malignancy. The study of other causes is necessary to decide whether targeted therapy can be beneficial and avoid risks of adverse events in patients with non-autoimmune sicca syndrome. A narrative review was conducted on the differential diagnoses in the spectrum of patients with 'dry syndrome' using a literature search in the PubMed and Google Scholar databases.

© 2020 Asociación Colombiana de Reumatología. Published by Elsevier España, S.L.U.

All rights reserved.

Introducción

El síndrome de Sjögren (SS) es una enfermedad crónica autoinmune sistémica que tiene manifestaciones glandulares y extraglandulares. Henrik Sjögren usó el término «síndrome sicca» en 19 pacientes en 1933¹.

La presentación clínica es heterogénea, afecta más a mujeres, los síntomas secos (glandulares) están enmarcados por xeroftalmia² y su frecuencia incrementa con la edad³. En general, el 25% de los pacientes atendidos por oftalmólogos reporta síntomas secos⁴ y de estos el 92% tiene sensación de cuerpo extraño y el 14% tiene ulceraciones corneales. Existe asociación entre mayor severidad de ojo seco y compromiso articular inflamatorio en SS⁵.

Métodos

Para la presente revisión narrativa no sistemática se realizó una búsqueda de la literatura en las bases de datos de PubMed y Google Scholar usando los términos MeSH: «Sjogren syndrome», «sicca syndrome», «keratoconjunctivitis sicca», «differential diagnosis», desde 1968 hasta el año 2020.

Resultados

La búsqueda fue limitada al idioma inglés, para artículos de revisión, reportes de casos y estudios de cohorte, y se obtuvo un total de 933 artículos. Después de la evaluación de los títulos y resúmenes, se escogieron 50 artículos relevantes (2 artículos clásicos, 22 revisiones narrativas, 9 reportes de casos y 17 estudios de cohorte) (fig. 1).

Discusión

En el 2007 se definió la enfermedad por ojo seco como un trastorno multifactorial de la película lagrimal causado por deficiencia de lágrima o evaporación excesiva, una mayor osmolaridad de la película lagrimal por inflamación de la superficie ocular que causa daño a la superficie ocular interpalpebral y que se asocia con síntomas de disconfort ocular⁶.

El síndrome de ojo seco puede tener dos explicaciones fisiopatológicas locales (tabla 1):

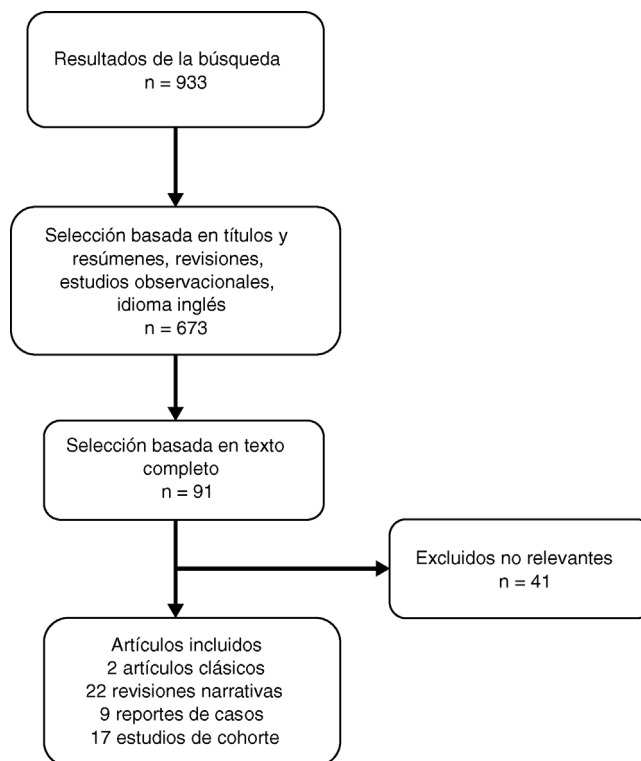


Figura 1 – Selección de los estudios.

1. Deficiencia acuosa, como en el caso de defectos de producción lagrimal, obstrucción del ducto de la glándula lagrimal y bloqueo reflejo de producción acuosa.
2. Evaporativa, por deficiencia de la función de las glándulas de Meibomio, desórdenes de la apertura ocular y de la velocidad del parpadeo, preservantes de fármacos tópicos, lentes de contacto y enfermedad de la superficie ocular⁶.

Los mecanismos fisiopatológicos del ojo seco están dados por insuficiencia acuosa de la lágrima, aumento de la evaporación y disfunción de la glándula de Meibomio, o bien la coexistencia de todos los anteriores. La alteración de la glándula de Meibomio se ha relacionado con hiperandrogenismo y regulación a la baja del factor de crecimiento derivado de la insulina, lo que se ha visto de manera más frecuente en pacientes con SS, en comparación con otros síndromes secos^{7,8}.

Tabla 1 – Causas comunes de xeroftalmia

Deficiencia acuosa
Síndrome de Sjögren
Ojo seco relacionado con la edad
Medicamentos sistémicos (antihistamínicos, betabloqueadores, antiespasmódicos, diuréticos)
Obstrucción del conducto lagrimal (penfigoide cicatricial, penfigoide de mucosas, tracoma, eritema multiforme, quemaduras)
Pérdida de sensibilidad ocular con hiposecreción refleja (diabetes mellitus, cirugía corneal, lentes de contacto, lesión de nervio trigémino)
Infiltración de glándula lagrimal (sarcoidosis, linfoma, sida, enfermedad por IgG4, rechazo contra huésped)
Deficiencia evaporativa
Disfunción de glándula meibomiana (blefaritis posterior)
Exoftalmos, mala aposición del párpado, deformidad del párpado
Disminución del parpadeo
Trastornos de la superficie ocular (deficiencia de vitamina A, toxicidad por medicamentos tópicos, lentes de contacto, conjuntivitis alérgica)

El uso combinado de herramientas como el índice de enfermedad de superficie ocular (OSDI, por sus siglas en inglés), el test de Schirmer, la tinción corneal con fluoresceína y el tiempo de rotura de la película lagrimal puede acercar a la etiología y ubicar al paciente en el grupo de la causa para establecer la mejor terapia^{9,10}.

La xerostomía tiene una prevalencia reportada del 0,9 al 64,8%⁹. Los factores de riesgo son sexo femenino, edad avanzada, uso de medicamentos, tabaquismo y hospitalización^{11,12}.

En el diagnóstico diferencial de xerostomía se encuentra la glosodinia o síndrome de boca ardiente que puede explicarse por los siguientes factores¹³:

- Locales (candidiasis, glositis migratoria benigna, reacciones a materiales dentales)
- Sistémicos (deficiencias nutricionales, disturbios hormonales, anemia, diabetes mellitus)
- Psicógenos (ansiedad, depresión)
- Neurogénicos (alteraciones en nervios periféricos, niveles de dopamina).

La etiopatogénesis parece relacionarse con neuropatía periférica de fibra pequeña, neuropatía del trigémino subclínica y dolor central posiblemente relacionado con inhibición dopaminérgica deficiente¹⁴.

El alivio temporal después de comer o beber es casi patognomónico del síndrome de boca ardiente. Los criterios diagnósticos son^{15,16}:

- Dolor en la boca presente diariamente y persistente durante la mayor parte del día.
- La mucosa oral es de apariencia normal.
- Se han excluido las enfermedades locales y sistémicas.

Tabla 2 – Causas comunes de xerostomía

Sistémicas
Diabetes mellitus
Hipotiroidismo
Tiroiditis autoinmune
Orbitopatía de Graves
Hipoandrogenismo
Deficiencia de vitaminas A y D
Menopausia
Infecciosas
Infección por virus linfotrópico tipo 1 HTLV1
Infección por virus de la inmunodeficiencia humana
Hepatitis B y C
Autoinmunes
Artritis reumatoide
Lupus eritematoso sistémico
Esclerosis sistémica
Cirrosis biliar primaria/hepatitis autoinmune
Granulomatosas
Sarcoidosis
Tuberculosis
Mixtas
Enfermedad por IgG4
Amiloidosis
Hemocromatosis
Enfermedad de injerto contra huésped
Radiación
Displasia ectodérmica

Sialoadenitis submandibular obstructiva crónica

Es uno de los desórdenes más comunes de las glándulas submandibulares y se caracteriza por la obstrucción del sistema ductal debido a varios factores. Aunque un sialolito es la causa común, estos son difíciles de detectar. Se caracteriza asimismo por historia de edema doloroso recurrente y periódico de la glándula, cálculos submandibulares o defecto de llenado y dilatación del conducto de Wharton, apariencia histopatológica de infiltración periductal de linfocitos, células plasmáticas, neutrófilos y eosinófilos¹⁷.

Causas sistémicas de síntomas secos (tabla 2)

Metabólicas

Diabetes mellitus (DM)

Manifestaciones como queratopatía, ulceración trófica y defecto corneal epitelial persistente se presentan en pacientes con DM, lo que se explica por disfunción autonómica y alteraciones en la aldolasa reductasa, enzima de la vía del sorbitol. Solo el 2,5% de los pacientes con DM cursa con SS¹⁸.

Deficiencia de vitaminas A y D

La vitamina D estimula las células de la inmunidad innata, desempeña un rol importante en la inhibición de la autorreactividad y regula la intensidad de la respuesta activando las células T reguladoras¹⁹. Cuando se presenta baja interacción de vitamina D y sus receptores en las células dendríticas se

libera interferón gamma que favorece la infiltración linfocítica tisular característica del SS¹⁹. El déficit de vitaminas A y D se ha relacionado con disminución en el tiempo de rotura de lágrima y xeroftalmia. Adicionalmente, los pacientes con insuficiencia de vitamina D y SS presentan mayor número de manifestaciones extraglandulares como linfoma y neuropatía periférica¹⁹.

Hipoandrogenismo y menopausia

Las alteraciones hormonales están ampliamente relacionadas con la disfunción de las glándulas de Meibomio que tienen receptores para esteroides sexuales. La deficiencia de estrógenos influye en la caída de la producción de todos los componentes de la película lagrimal, incluida la capa acuosa, los lípidos y la mucina. Variaciones en niveles de testosterona pueden asimismo alterar el componente lipídico de la película lagrimal²⁰.

Enfermedad autoinmune tiroidea (EAT)

El SS y la EAT en sus dos formas, tiroiditis autoinmune y enfermedad de Graves, han sido ampliamente relacionados, hasta en el 30%. Rojas-Villarraga et al. describieron en 1.083 pacientes que esta fue la asociación de entidades autoinmunes más común, de tal manera que hay datos que revelan que el SS puede presentarse 10 veces más frecuente en pacientes con enfermedad tiroidea autoinmune²¹. La presencia de anticuerpos antinucleares positivos en EAT puede ser un predictor de SS en el futuro. Existe correlación patológica entre las dos entidades: en ambas se presenta infiltración linfocítica tisular y sobreexpresión de HLA clase II haplotipo B8 y DR3²².

Infecciosas

Infección por virus linfotrópico tipo 1 (HTLV1) y virus de inmunodeficiencia humana (VIH)

Los síntomas secos pueden estar presentes en el 0,5% de todos los pacientes con VIH, sin embargo, son más frecuentes en infección neonatal por VIH, hasta en el 10%²³. Difiere en que los linfocitos T CD8 son los que predominan en la infiltración glandular y la ausencia de anticuerpos positivos, por lo demás es indistinguible de SS. En el escenario de la infección VIH se ha denominado síndrome de linfadenopatía infiltrativa difusa^{24,25}.

Infección por virus hepatitis C (VHC)

Una de las manifestaciones extrahepáticas de la infección por VHC es el SS, reportado en el 5-55% de los casos y explicado por:

- a) Asociación de VHC con crioglobulinemia mixta
- b) Tropicismo del VHC por las glándulas salivares²⁶.

Autoinmunes

Artritis reumatoide (AR)

Afecta al 1% de la población mundial. Con frecuencia, se presenta con disfunción de glándulas lagrimales y salivales. Los pacientes con AR pueden presentar coexistencia con SS. La prevalencia de síntomas secos oscila entre el 30 y el 50%; los

pacientes con AR que reúnen criterios clasificatorios para SS se sitúan entre el 4 y el 31%^{27,28}.

Lupus eritematoso sistémico (LES)

Más del 75% de pacientes con LES presentan xerostomía. La coexistencia de SS y LES se ha encontrado en uno de cada 3 de pacientes con LES²⁹.

Cirrosis biliar primaria

El SS y sus síntomas se han observado en entre el 47 y el 73% de los pacientes. Existen concordancias fisiopatológicas en estas dos entidades, como la pérdida de la tolerancia inmunológica, la presencia de autoantígenos, la infiltración celular tisular por los linfocitos T CD4 y la epitelitis de ductos biliares y salivales³⁰.

Esclerosis sistémica (SSc)

Por tratarse de una enfermedad esclerótica crónica con depósitos de matriz extracelular del tejido conectivo y anomalías vasculares que causan hipoxia y fibrosis de capilares, de ductos y acinos, de glándulas lagrimales y salivales, está asociada con xerostomía³¹. Los síntomas secos son comúnmente observados en entre el 68 y el 83%. Sin embargo, solo el 14% de los pacientes reúne criterios clasificatorios para SS²⁸.

Granulomatosis

Existe desbalance entre linfocitos LTh1 y macrófagos que generan una cascada inflamatoria caracterizada por el aumento de la permeabilidad tisular, influjo celular y proliferación celular local, lo cual lleva a la formación de granulomas. Se han documentado casos de coexistencia de SS y sarcoidosis³².

Ramos-Casals et al. presentaron 53 casos en los cuales, luego del examen histopatológico, se confirmó el diagnóstico de sarcoidosis y su coexistencia con SS en 28 de ellos. Se identificó que estos pacientes tenían mayor prevalencia de manifestaciones sistémicas como artralgias, fatiga y adenopatías. La biopsia de glándula salivar, junto con la elevación de los niveles de enzima convertidora de angiotensina producidos por las células epiteloides del granuloma e hipercalcemia, son hallazgos más en relación con esta entidad³².

Mansour et al. identificaron a 5 pacientes con características tanto clínicas como histológicas de SS y sarcoidosis³³.

Las glándulas salivales pueden estar afectadas por sarcoidosis en el 6% de los casos. Esto produce dolor, aumento del tamaño y disminución del flujo de saliva, lo que conlleva xerostomía marcada. Así, en la biopsia podrían observarse los granulomas, pero esto solo sucede en el 50% de los pacientes³⁴.

Tuberculosis

La tuberculosis como enfermedad granulomatosa puede causar hipofunción de la glándula salivar y con ello generar xerostomía. Los pacientes pueden experimentar xerostomía y edema de glándulas salivares con formación de granulomas o formación quística³⁵.

Medicamentos (tabla 3)

Los medicamentos tópicos y sistémicos por interacción con receptores tisulares pueden causar xerostomía y

Tabla 3 – Medicamentos relacionados con síntomas secos

Clasificación	Categoría	Medicamentos
Sedantes	Benzodiacepinas	Alprazolam, diazepam, lorazepam, oxazepam, triazolam
Antihistamínicos	Primera generación Segunda generación	Clemastina, dimenhidrinato, difenhidramina Cetirizina, desloratadina, fexofenadina, levocetirizina, loratadina
Antiparkinsonianos	Varios	Amantadina, benztropina, bromocriptina, carbidopa, levodopa, pramipexole, rasagilina, ropinirole, selegilina
Antihipertensivos	α -agonistas β -bloqueadores	Clonidina, metildopa Acebutolol, atenolol, bisoprolol, carvedilol, esmolol, labetalol, metoprolol, nadolol, pindolol, propranolol, timolol
	Calcioantagonistas	Amlodipino, diltiazem, isradipino, nifedipino, nimodipino, verapamilo
	Inhibidores ECA	Benazepril, captopril, enalapril, fosinopril, lisinopril, perindopril, quinapril, ramipril, trandolapril
Antidepresivos	Inhibidores de recaptación de serotonina	Fluoxetina, escitalopram, fluvoxamina, sertralina, paroxetina, citalopram
	Antidepresivos atípicos	Bupropión, duloxetina, venlafaxina, mirtazapina, trazodona
	Antidepresivos tricíclicos	Amitriptilina, clomipramina, desipramina, doxepina, imipramina, nortriptilina

xeroftalmia³⁶. Esta es una consideración muy importante para tener en cuenta en el enfoque inicial de los síntomas secos. La incidencia de estos efectos puede variar en aparición y en intensidad.

Más de 400 medicamentos pueden causar disfunción de las glándulas salivales y el 80% de los medicamentos prescritos comúnmente pueden ocasionar xerostomía, cuya incidencia y severidad son directamente proporcionales al número de medicamentos que consume un paciente. Se ha descrito que el 35% de los pacientes mayores de 65 años consumen 5 o más medicamentos³⁶.

Los síntomas secos son comúnmente observados con el uso de antihipertensivos (e. g., diuréticos, calcio-antagonistas, alfa- y betabloqueadores), antidepresivos (tricíclicos), relajantes musculares, hipnóticos, opioides, benzodiacepinas y antihistamínicos.

Se ha descrito SS con hipofunción salival severa como complicación de terapia con inhibidores de *check-point* en 4 pacientes tratados con ipilimumab y nivolumab³⁷. También se ha reportado ojo seco y boca seca en estudios clínicos de inhibidores de *check-point*, con una incidencia que varía entre el 3 y el 24%³⁸.

Mixtas

Enfermedad relacionada con IgG4 (ER-IgG4)

Se describe infiltración tisular linfoplasmocítica T y B densa, fibrosis estoriforme (un patrón de fibrosis parecido a la rueda de carro irregular) y flebitis obliterante.

La demostración de células plasmáticas IgG4 positivas es necesaria para la consideración diagnóstica. Se produce además aumento del tamaño de glándulas salivales, lagrimales y ganglios^{39,40}.

Amiloidosis

Enfermedad generada por el depósito extracelular de proteína fibrilar autóloga. Puede detectarse en biopsia de grasa subcu-

tánea, mucosa rectal y glándula salival, siendo esta última la segunda en mejor sensibilidad y especificidad para el diagnóstico.

Puede acompañarse de compromiso oral en forma de macroglosia (10-40%), nódulos orales amiloides y boca seca debido a la infiltración o destrucción de glándulas salivales. Existe relación entre amiloidosis y xerostomía^{41,42}.

En la biopsia, la tinción con rojo de Congo permite la identificación de la birrefringencia verde de fibrillas bajo luz polarizada, lo que es patognomónico y representa el estándar de oro para diferenciar la flebitis por depósitos de proteínas de amiloide³⁰.

Hemocromatosis

Definida como condición patológica por sobrecarga de hierro en órganos vitales de causa primaria o hereditaria. Los órganos más comúnmente afectados son el hígado, el corazón y las glándulas endocrinas. El depósito de hierro en glándulas salivales causa hiposalivación^{43,44}.

Enfermedad de injerto contra huésped

Por lo general, en el trasplante de médula ósea, al parecer se presenta reacción inmunológica a los antígenos del complejo mayor de histocompatibilidad que se expresa como una infiltración linfocítica de ganglios y glándulas^{45,46}.

Radiación

Se presenta respuesta inmunológica a los antígenos liberados tras el daño tisular ocasionado por la radioterapia. La radioterapia de cabeza y cuello puede inducir atrofia acinar e inflamación crónica de las glándulas salivales, mediante apoptosis y necrosis de las células epiteliales glandulares, lo cual genera xerostomía severa e induce dificultades para masticar, tragar y hablar, así como aumento en la incidencia de candidiasis⁴⁷.

A la semana de iniciada una irradiación de 10 Gy disminuye el flujo salivar de un 60 a 90%⁴⁸.

Importancia de la biopsia de las glándulas salivales para el diagnóstico diferencial

Se estima que en la cavidad oral hay alrededor de 1.000 glándulas salivales menores en localización retromolar, palatina, lingual, labial y bucal. La accesibilidad de estas hace que la biopsia de glándula salivar menor sea un procedimiento rutinario relativamente sencillo y que aporta información crucial desde el punto de vista de diagnóstico, estado de enfermedad, cambios con intervenciones terapéuticas y diagnóstico de entidades que generan síndrome seco y que no son SS, como amiloidosis, sarcoidosis, enfermedad relacionada con IgG4 y hemocromatosis neonatal.

El Grupo de Estudio de la Comunidad Europea para SS (ECSGDCSS, por sus siglas en inglés) promueve la conducta de hacer más biopsias de glándulas salivales menores y menos de parótidas, a no ser que se tenga otra sospecha clínica como la de linfoma que es más frecuente en la parótida.

La clasificación de Chisholm y Mason⁴⁹ es la más aceptada. En ella se analizan 4 mm² de biopsia y se define un foco como un infiltrado de más de 50 linfocitos agrupados. Se establecen los siguientes grados:

- Grado I: ausencia de infiltración linfocitaria
- Grado II: moderada infiltración linfocitaria de forma difusa
- Grado III: presencia de un solo foco de infiltración linfocitaria y moderada atrofia acinar
- Grado IV: presencia de dos o más focos de infiltración y severa atrofia acinar

Un mayor número de células B o centros germinales se relaciona con el inicio de la enfermedad a edad más temprana y se ha planteado como predictor de buena respuesta al tratamiento con anti-CD20⁵⁰.

Hallazgos de fibrosis y atrofia pueden estar más en relación con etapa menopáusica o edad avanzada.

Conclusiones

Los síntomas secos son motivo de consulta frecuente, por lo que es vital tener en cuenta que el SS no es el único diagnóstico que los explica. Existe gran variedad de diagnósticos diferenciales que pasan por condiciones patológicas locales y sistémicas de tipo inflamatorio, infeccioso, enfermedades crónicas y alteraciones metabólicas, entre otros.

El abordaje del paciente con síntomas secos debe ir de la mano de la historia clínica y el examen físico meticuloso, ya que pequeños detalles pueden hacer la diferencia para el diagnóstico de certeza. Este, en general, termina en la realización de biopsia de glándula salival, estándar de oro para el diagnóstico. No todos los síntomas secos son equivalentes de SS y este trasciende sequedad.

Financiación

Ninguna.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

BIBLIOGRAFÍA

1. Sjögren H. On knowledge of the keratoconjunctivitis sicca VII. The sicca syndrome - An autoimmune disease. *Acta Ophthalmol (Copenh)*. 1968;46:201-6, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1755-3768.1968.tb05177.x>.
2. Wey SJ, Chen YM, Lai PJ, Chen DY. Primary Sjögren syndrome manifested as localized cutaneous nodular amyloidosis. *J Clin Rheumatol*. 2011;17:368-70, <http://dx.doi.org/10.1097/RHU.0b013e31823209ba>.
3. Sowa T, Komatsu T, Fujinaga T, Kato T. A case of solitary pulmonary nodular amyloidosis with Sjögren's syndrome. *Ann Thorac Cardiovasc Surg*. 2013;19:247-9, <http://dx.doi.org/10.5761/atcs.cr.12.01890>.
4. Grossmann SMC, Teixeira R, De Oliveira GC, Gleber-Netto FO, Araújo FM, Araújo FM, et al. Xerostomia, hyposalivation and sialadenitis in patients with chronic hepatitis C are not associated with the detection of HCV RNA in saliva or salivary glands. *J Clin Pathol*. 2010;63:1002-7, <http://dx.doi.org/10.1136/jcp.2010.080036>.
5. Cafaro G, Croia C, Argyropoulou OD, Leone MC, Orlandi M, Finamore F, et al. One year in review 2019: Sjögren's syndrome. *Clin Exp Rheumatol*. 2019;37 Suppl. 118:3-15.
6. Lemp MA, Baudouin C, Baum J, Dogru M, Foulks GN, Kinoshita S, et al. The definition and classification of dry eye disease: Report of the Definition and Classification Subcommittee of the International Dry Eye Workshop (2007). *Ocul Surf*. 2007;5:75-92, [http://dx.doi.org/10.1016/s1542-0124\(12\)70081-2](http://dx.doi.org/10.1016/s1542-0124(12)70081-2).
7. Sullivan DA, Dana R, Sullivan RM, Krenzer KL, Sahin A, et al. Meibomian gland dysfunction in primary and secondary Sjögren syndrome. *Ophthalmic Res*. 2018;59:193-205, <http://dx.doi.org/10.1159/000487487>.
8. Wang Y, Qin Q, Liu B, Fu Y, Lin L, Huang X, et al. Clinical analysis: aqueous-deficient and Meibomian gland dysfunction in patients with primary Sjögren's syndrome. *Front Med (Lausanne)*. 2019;6:291, <http://dx.doi.org/10.3389/fmed.2019.00291>.
9. García DM, Reis de Oliveira F, Módulo CM, Faustino J, Barbosa AP, Alves M, et al. Is Sjögren's syndrome dry eye similar to dry eye caused by other etiologies? Discriminating different diseases by dry eye tests. *PLoS One*. 2018;13:e0208420, <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0208420>.
10. Kuklinski E, Asbell PA. Sjögren's syndrome from the perspective of ophthalmology. *Clin Immunol*. 2017;182:55-61, <http://dx.doi.org/10.1016/j.clim.2017.04.017>.
11. Guchelaar HJ, Vermes A, Meerwaldt JH. Radiation-induced xerostomia: pathophysiology, clinical course and supportive treatment. *Support Care Cancer*. 1997;5:281-8, <http://dx.doi.org/10.1007/s005200050075>.
12. Cornec D, Saraux A, Jousse-Joulin S, Pers J-O, Boissramé-Gastrin S, Renaudineau Y, et al. The differential diagnosis of dry eyes, dry mouth, and parotidomegaly: a comprehensive review. *Clinic Rev Allerg Immunol*. 2015;49:278-87, <http://dx.doi.org/10.1007/s12016-014-8431-1>.
13. Baer AN, Walitt B. Update on Sjögren syndrome and other causes of sicca in older adults. *Rheum Dis Clin North Am*. 2018;44:419-36, <http://dx.doi.org/10.1016/j.rdc.2018.03.002>.
14. Aljanobi H, Sabharwal A, Krishnakumar B, Kramer JM. Is it Sjögren's syndrome or burning mouth syndrome? Distinct

- pathoses with similar oral symptoms. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2017;123:482–95, <http://dx.doi.org/10.1016/j.oooo.2017.01.005>.
15. Lauria G, Majorana A, Borgna M, Lombardi R, Penza P, Padovani A, et al. Trigeminal small-fiber sensory neuropathy causes burning mouth syndrome. *Pain*. 2005;332–7, <http://dx.doi.org/10.1016/j.pain.2005.03.028>.
 16. Crow HC, González Y. Burning mouth syndrome. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am*. 2013;25:67–76, <http://dx.doi.org/10.1016/j.coms.2012.11.001>.
 17. Hong X, Li W, Xie XY, Zhang ZY, Chen Y, Gao Y, et al. Differential diagnosis of IgG4-related sialadenitis, primary Sjögren syndrome, and chronic obstructive submandibular sialadenitis. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 2017;55:179–84, <http://dx.doi.org/10.1016/j.bjoms.2016.10.021>.
 18. Klein R, Barbara E, Klein K. Dry eyes in diabetes. *Diabetes Care*. 1998;21:1375–6, <http://dx.doi.org/10.2337/diacare.21.8.1375a>.
 19. Lee JH, Kim SJ, Byun YS, Lee J, Park SH, Chung SH. The association of serum vitamin d level with the severity of dry eye parameters in primary Sjögren syndrome. *Cornea*. 2020;39:702–5, <http://dx.doi.org/10.1097/ICO.0000000000002234>.
 20. Fox R. Systemic disease associated with dry eye. *Int Ophthalmol Clin*. 1994;34:71–87, <http://dx.doi.org/10.1097/00004397-199403410-00008>.
 21. Rojas-Villarraga A, Amaya-Amaya J, Rodríguez-Rodríguez A, Mantilla RD, Anaya JM. Introducing polyautoimmunity: secondary autoimmune diseases no longer exist. *Autoimmune Dis*. 2012;2012:254319, <http://dx.doi.org/10.1155/2012/254319>.
 22. Baldini C, Ferro F, Mosca M, Fallahi P, Antonelli A. The association of Sjögren syndrome and autoimmune thyroid disorders. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018;9:121, <http://dx.doi.org/10.3389/fendo.2018.00121>.
 23. Kordossis T, Paikos S, Aroni K, Kitsanta P, Dimitrakopoulos A, Kavouklis E, et al. Prevalence of Sjögren's-like syndrome in a cohort of HIV-1-positive patients: descriptive pathology and immunopathology. *Br J Rheumatol*. 1998;37:691–5, <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/37.6.691>.
 24. Zhang X, Li H, Li T, Zhang F, Han Y. Distinctive rheumatic manifestations in 98 patients with human immunodeficiency virus infection in China. *J Rheumatol*. 2007;34:1760–4.
 25. Fajnkuchen F, Barritault D, Giocanti-Aurégan A. Evaluation of a new matrix regenerating agent in patients with Sjögren syndrome and superficial ulcerative keratitis resistant to conventional therapy: A report of 3 cases. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97:e9935, <http://dx.doi.org/10.1097/MD.0000000000009935>.
 26. Ramos-Casals M, Muñoz S, Zerón PB. Hepatitis C virus and Sjögren's syndrome: trigger or mimic? *Rheum Dis Clin North Am*. 2008;34:869–84, <http://dx.doi.org/10.1016/j.rdc.2008.08.007>.
 27. Zalewska A, Knaś M, Waszkiewicz N, Waszkiel D, Sierakowski S, Zwierz K. Rheumatoid arthritis patients with xerostomia have reduced production of key salivary constituents. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2013;115:483–90, <http://dx.doi.org/10.1016/j.oooo.2012.10.013>.
 28. Anaya JM, Rojas-Villarraga A, Mantilla RD, Arcos-Burgos M, Sarmiento-Monroy JC. Polyautoimmunity in Sjögren syndrome. *Rheum Dis Clin North Am*. 2016;42:457–72, <http://dx.doi.org/10.1016/j.rdc.2016.03.005>.
 29. Jensen J, Bergem H, Gilboe IM, Husby G, Axell T. Oral and ocular sicca symptoms and findings are prevalent in systemic lupus erythematosus. *J Oral Pathol Med*. 1999;28:317–22, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-0714.1999.tb02047.x>.
 30. Tsianos EV, Hoofnagle JH, Fox PC, Alspaugh M, Jones EA, Schafer DF, et al. Sjögren's syndrome in patients with primary biliary cirrhosis. *Hepatology*. 1990;11:730–4, <http://dx.doi.org/10.1002/hep.1840110504>.
 31. Albilal JB, Lam DK, Blanas N, Clokie CM, Sándor GK. Small mouths Big problems? A review of scleroderma and its oral health implications. *J Can Dent Assoc*. 2007;73:831–6.
 32. Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, García-Carrasco M, Font J. Sarcoidosis or Sjögren syndrome? Clues to defining mimicry or coexistence in 59 cases. *Medicine (Baltimore)*. 2004;83:85–95, <http://dx.doi.org/10.1097/01.md.00000121237.98962.1e>.
 33. Mansour M, Al-Hashimi I, Wright J. Coexistence of Sjögren's syndrome and sarcoidosis: A report of five cases. *J Oral Pathol Med*. 2007;36:337–41, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-0714.2007.00530.x>.
 34. Von Bültzingslöwen I, Sollecito TP, Fox PC, Daniels T, Jonsson R, Lockhart PB, et al. Salivary dysfunction associated with systemic diseases: systematic review and clinical management recommendations. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2007;103 Suppl. S57:e1–15, <http://dx.doi.org/10.1016/j.tripleo.2006.11.010>.
 35. Babazade F, Mortazavi H, Jalalian H. Parotid tuberculosis: A forgotten suspicion (a case report and literature review). *Int J Dermatol*. 2012;51:588–91, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-4632.2011.05014.x>.
 36. Turner MD. Hyposalivation and xerostomia: etiology, complications, and medical management. *Dent Clin N Am*. 2016;60:435–43, <http://dx.doi.org/10.1016/j.cden.2015.11.003>.
 37. Cappelli LC, Gutierrez AK, Baer AN, Albayda J, Manno RL, Haque U, et al. Inflammatory arthritis and sicca syndrome induced by nivolumab and ipilimumab. *Ann Rheum Dis*. 2017;76:43–50, <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-209595>.
 38. Cappelli LC, Gutierrez AK, Bingham CO 3rd, Shah AA. Rheumatic and musculoskeletal immune-related adverse events due to immune checkpoint inhibitors: A systematic review of the literature. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2017;69:1751–63, <http://dx.doi.org/10.1002/acr.23177>.
 39. Li W, Chen Y, Sun ZP, Cai ZG, Li TT, Zhang L, et al. Clinicopathological characteristics of immunoglobulin G4-related sialadenitis. *Arthritis Res Ther*. 2015;17:186, <http://dx.doi.org/10.1186/s13075-015-0698-y>.
 40. Fragoulis GE, Zampeli E, Moutsopoulos HM. IgG4-related sialadenitis and Sjögren's syndrome. *Oral Dis*. 2017;23:152–6, <http://dx.doi.org/10.1111/odi.12526>.
 41. Kumar N, Surendran D, Srinivas BH, Bammigatti C. Primary Sjögren's syndrome: a great masquerader. *BMJ Case Rep*. 2019;12:e231802, <http://dx.doi.org/10.1136/bcr-2019-231802>.
 42. Hernandez-Molina G, Faz-Munoz D, Astudillo-Angel M, Iturralde-Chavez A, Reyes E. Coexistence of amyloidosis and primary Sjögren's syndrome: an overview. *Curr Rheumatol Rev*. 2018;14:231–8, <http://dx.doi.org/10.2174/1573397113666170103152537>.
 43. Takeda Y, Ohya T. Sicca symptom in a patient with hemochromatosis: minor salivary gland biopsy for differential diagnosis. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 1987;16:745–8, [http://dx.doi.org/10.1016/s0901-5027\(87\)80062-0](http://dx.doi.org/10.1016/s0901-5027(87)80062-0).
 44. Sánchez-Pablo MA, González-García V, del Castillo-Rueda A. Study of total stimulated saliva flow and hyperpigmentation in the oral mucosa of patients diagnosed with hereditary hemochromatosis Series of 25 cases. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2012;17:45–9, <http://dx.doi.org/10.4317/medoral.17206>.
 45. Navazesh M, Ship II. Xerostomia: diagnosis and treatment. *Am J Otolaryngol*. 1983;4:283–92, [http://dx.doi.org/10.1016/s0196-0709\(83\)80072-6](http://dx.doi.org/10.1016/s0196-0709(83)80072-6).
 46. Ogawa Y. Sjögren's syndrome, non-Sjögren's syndrome, and Graft-versus-host disease related dry eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2018;59:DES71–9, <http://dx.doi.org/10.1167/iovs.17-23750>.

-
47. Guchelaar HJ, Vermes A, Meerwaldt JH. Radiation-induced xerostomia: pathophysiology, clinical course and supportive treatment. *Support Care Cancer*. 1997;5:281-8, <http://dx.doi.org/10.1007/s005200050075>.
 48. Ship JA, Hu K. Radiotherapy-induced salivary dysfunction. *Semin Oncol*. 2004;31 Suppl. 18:29-36, <http://dx.doi.org/10.1053/j.seminoncol.2004.12.009>.
 49. Chisholm DM, Mason DK. Labial salivary gland biopsy in Sjogren's disease. *J Clin Pathol*. 1968;21:656-60, <http://dx.doi.org/10.1136/jcp.21.5.656>.
 50. Wicheta S, van der Groen T, Faquin WC, August M. Minor salivary gland biopsy-an important contributor to the diagnosis of Sjögren syndrome. *J Oral Maxillofac Surg*. 2017;75:2573-8, <http://dx.doi.org/10.1016/j.joms.2017.05.021>.