

# Significado clínico de las alteraciones analíticas en el síndrome de Sjögren

M. Ramos-Casals, M. García-Carrasco, R. Cervera, J. Font y M. Ingelmo

Servicio de Enfermedades Autoinmunes. Hospital Clínic. Barcelona. España.

## Introducción

El síndrome de Sjögren (SS) es una enfermedad autoinmune sistémica que se caracteriza fundamentalmente por la presencia de xeroftalmía y xerostomía<sup>1,2</sup>, así como la existencia de infiltración linfoplasmocitaria de las glándulas de secreción exocrina. Si bien la sequedad ocular y bucal son los síntomas más frecuentes en el SS, pueden aparecer otras manifestaciones clínicas en el curso evolutivo de la enfermedad. En la gran mayoría de casos, la infiltración linfocitaria queda confinada al tejido glandular salival y lagrimal, pero en ocasiones puede extenderse a localizaciones extraglandulares. El SS es probablemente la enfermedad autoinmune más frecuente en nuestro medio, aunque su habitual pobreza sintomatológica, especialmente en estadios evolutivos tempranos, ocasiona que esté a menudo infradiagnosticada. Afecta predominantemente al sexo femenino, con una relación de 9-10:1 respecto al masculino. La edad de aparición del SS se sitúa habitualmente entre los 40 y los 60 años<sup>3</sup>, aunque también se han descrito casos en edades más tempranas de la vida.

Al igual que en otras enfermedades autoinmunes sistémicas, las alteraciones analíticas son frecuentes en los pacientes con SS e incluso pueden ser la primera manifestación en algunos pacientes. Diversas alteraciones analíticas, como una VSG elevada, la existencia de hipergammaglobulinemia o la presencia de ciertas hemocitopenias (anemia, leucopenia o plaquetopenia) son datos que se pueden detectar habitualmente en los pacientes con SS tanto primario como secundario.

## Alteraciones del proteinograma

Las anormalidades en la concentración de proteínas séricas contribuyen, al igual que las alteraciones hematológicas, al gran espectro de manifestaciones biológicas que conforman el SS. Las proteínas totales pueden ser superiores a 75 g/l en un 80% de los casos, y en el proteinograma, las fracciones alfa-1 y alfa-2 pueden estar elevadas en un 20% de los casos<sup>4</sup>. En nuestra serie de pacientes con SS primario

**TABLA 1. Manifestaciones hematológicas en 380 pacientes con SS primario<sup>5</sup>**

	Porcentaje
VSG > 50 mm	22
Inmunoglobulinas monoclonales	22
Hipergammaglobulinemia (> 25%)	22
Anemia (< 11 g/dl)	20
Leucopenia (< 4 × 10 <sup>9</sup> /l)	16
Hipogammaglobulinemia (< 15%)	15
Plaquetopenia (< 150 × 10 <sup>9</sup> /l)	13
Eosinofilia (> 5%)	12
Linfopenia (< 1 × 10 <sup>9</sup> /l)	9
Neutropenia (< 1,5 × 10 <sup>9</sup> /l)	7
Monocitosis (> 10%)	3
Linfocitosis (> 55%)	1

hemos detectado una elevación de las fracciones alfa-1 en un 54%, alfa-2 en un 20% y beta en un 61%<sup>5</sup>. De todas formas, las principales alteraciones que se observan en el proteinograma de los pacientes con SS se centran en la fracción de las gammaglobulinas.

## Hipergammaglobulinemia policlonal

La hipergammaglobulinemia policlonal es uno de los datos analíticos más característicos del SS, ya que refleja la hiperactividad linfocitaria característica de la enfermedad. Aunque se ha descrito tanto en el SS primario como en el secundario, ya en los estudios clásicos de los años setenta se consideró como un dato más representativo de la forma primaria de la enfermedad. En dichos estudios<sup>6,7</sup> se describe la existencia de hipergammaglobulinemia en casi el 100% de los pacientes con SS, pero estudios posteriores describen porcentajes inferiores (36-42%)<sup>6-10</sup>. Alexander et al<sup>8</sup> encontraron cifras > 4 g/l en el 36% de pacientes, mientras que en un estudio reciente, Skopouli et al<sup>10</sup> describen hipergammaglobulinemia (> 2 g/l) en el 42% de sus pacientes; en nuestra serie hemos detectado una hipergammaglobulinemia (> 25% de las proteínas totales) en un 22% de casos<sup>5</sup> (tabla 1).

Los trastornos clínicos debidos a la elevación de las gammaglobulinas son excepcionales. No suelen observarse fenómenos de hiperviscosidad ni defectos en la acidificación renal causados por la hipergammaglobulinemia, aunque Skopouli et al<sup>10</sup> describieron el caso de un paciente con una hipergammaglobulinemia que murió por un tromboembolismo pulmonar. En cambio, la relación entre hipergamma-

Correspondencia: Dr. M. Ramos-Casals.  
Servicio de Enfermedades Autoinmunes.  
Hospital Clínic.  
Villarroel, 170. 08015 Barcelona. España.

Manuscrito recibido el 4-4-2002 y aceptado el 29-5-2002.

TABLA 2. Inmunodeficiencia humoral en pacientes con SS primario: casos reportados

Autor	n	Edad	Sexo	Deficiencia de Ig	Infecciones repetidas
Amman et al <sup>15</sup>	2	NE	NE	IgA	—
Rodríguez-Cuartero et al <sup>16</sup>	1	46	M	IgA	—
Pérez-Peña et al <sup>17</sup>	1	39	M	IgA	—
Matter et al <sup>22</sup>	1	53	M	IgG2, IgG4	Tracto respiratorio
Montecucco et al <sup>20</sup>	1	27	V	IgA + IgG	—
Eriksson et al <sup>21</sup>	6	NE	NE	IgG2	—
Steuer et al <sup>18</sup>	1	24	V	IgA	—
Wanchu et al <sup>19</sup>	1	NE	NE	IgA	—

NE: no especificado; V: varón; M: mujer; Ig: inmunoglobulina.

globulinemia y púrpura cutánea es más conocida y fue descrita en pacientes con SS en los años sesenta y setenta bajo el nombre de púrpura hipergammaglobulinémica de Waldenström, considerándose incluso como una entidad independiente<sup>11,12</sup>. Posteriormente, se ha comprobado que la existencia de púrpura e hipergammaglobulinemia tal vez forme parte del conjunto de manifestaciones extraglandulares y biológicas asociadas al SS. Finalmente, la existencia de hipergammaglobulinemia se ha relacionado con la positividad de los anticuerpos anti-Ro/SS-A. En nuestros pacientes con hipergammaglobulinemia hemos observado una mayor prevalencia de manifestaciones extraglandulares (adenopatías, vasculitis cutánea, neuropatía periférica, fenómeno de Raynaud), pruebas diagnósticas positivas (gammagrafía parotídea, biopsia de glándula salival) y presencia de autoanticuerpos (ANA, anti-Ro/SS-A, anti-La/SS-B, y FR)<sup>5</sup>. Además, los valores de gammaglobulinas se correlacionaban de forma estadísticamente significativa con los valores de VSG, hemoglobina y recuento leucocitario<sup>5</sup>. Otros estudios han descrito resultados parecidos. Davidson et al<sup>13</sup> encontraron una mayor concentración de IgG sérica en pacientes Ro/La+, y una VSG más elevada en aquellos pacientes con ANA/FR+ y Ro/La+. Asimismo, Markusse et al<sup>14</sup> reportaron que la presencia de autoanticuerpos anti-Ro/SS-A y anti-La/SS-B se correlacionaba con la existencia de hipergammaglobulinemia. Por tanto, parece existir una estrecha relación entre hipergammaglobulinemia, VSG y anticuerpos positivos en el SS.

#### Hipogammaglobulinemia

La presencia de hipogammaglobulinemia en pacientes con SS se ha considerado clásicamente como un dato sugestivo de linfoproliferación. Bloch et al<sup>6</sup> encontraron una prevalencia del 3% (2 de 62 pacientes) y ambos pacientes presentaron reticulosarcomas. En nuestra serie, hemos detectado que un 20% (76 de 380) de pacientes con SS presentan cifras bajas (< 1,5 g/l) de gammaglobulinas<sup>5</sup>. En nuestros pacientes con hipogammaglobulinemia, tres características específicas merecen especial atención. La primera es que 4 de los 8 pacientes con linfoma presentaban hipogammaglobulinemia, confirmando así su asociación con el desarrollo de enfermedades linfoproliferativas. En segundo lugar, nuestros pacientes con hipogammaglobulinemia presenta-

ron un muy bajo porcentaje de anticuerpos positivos como ANA (53%), anti-Ro/SS-A (11%) y anti-La/SS-B (3%), lo que podría sugerir una respuesta inmunológica distinta de este subgrupo de pacientes o bien la existencia de resultados falsos negativos debido a los valores reducidos de inmunoglobulinas circulantes. Finalmente, identificamos en nuestra serie de pacientes con SS primario, 3 casos de inmunodeficiencia humoral, 2 casos de inmunodeficiencia variable común (IVC) y un caso de deficiencia selectiva de IgA. 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<sup>20</sup> (tabla 2). De los 7 pacientes descritos con SS y déficit selectivo de IgA, sólo se describen infecciones de repetición en un paciente y episodios de parotiditis en otros 2 pacientes. Con todos estos datos, consideramos que debe realizarse la cuantificación de los subtipos de Ig sólo en aquellos pacientes con SS con sospecha de inmunodeficiencias humorales (p. ej., aquellos con infecciones repetidas) y no debería considerarse como una prueba de laboratorio rutinaria a realizar en todo paciente con SS.

#### Alteraciones de las concentraciones de las distintas inmunoglobulinas

Respecto a la elevación específica de los subtipos de inmunoglobulinas, lo más frecuente es el aumento de la IgG (> 1,5 g/l), que se ha reportado en 80% de los casos<sup>4</sup>. En algún estudio se ha demostrado que los pacientes con síndrome seco y mayores concentraciones de IgG acaban por desarrollar con más frecuencia un SS primario<sup>23</sup>. Los valores de IgA suelen ser normales, aunque los de IgA secretoria pueden ser el doble de lo normal<sup>4</sup>. Si bien los valores de IgM generalmente son normales<sup>4</sup>, se han observado elevaciones policlonales en pacientes con SS asociado a esclerodermia o a la presencia de valores elevados de factor reumatoide. En nuestra serie de pacientes con SS primario, el análisis de los tipos de inmunoglobulinas en los pacientes con hipogammaglobulinemia demostró la existencia de títulos bajos de IgG en 10, de IgA en 5 y de IgM en 3 pacientes<sup>5</sup>.

Otro trastorno menos frecuente es el déficit selectivo de IgG2, que se ha relacionado con una mayor susceptibilidad a infecciones bacterianas neumocócicas<sup>22</sup>. Eriksson et

al<sup>21</sup> describen que aunque los pacientes con SS puedan tener un déficit de IgG2 a pesar de tener valores elevados de IgG, éste no predispone por sí solo a infecciones.

### Reactantes séricos de fase aguda

#### *Velocidad de sedimentación*

La velocidad de sedimentación globular (VSG) suele estar frecuentemente elevada en los pacientes con SS. En muchas ocasiones, los pacientes con VSG elevada presentan, a su vez, cifras aumentadas de las proteínas totales plasmáticas. Además, la existencia de VSG elevada se ha descrito como un factor predictivo de evolución a SS en pacientes con síndrome seco que inicialmente no cumplían criterios para SS<sup>23</sup>.

En nuestra serie hemos detectado una VSG > 50 mm/h en 82 (22%) pacientes, siendo > 100 mm/h en 15 (4%)<sup>5</sup>. Cuando se compararon con pacientes con VSG < 50 mm/h, aquellos con VSG > 50 mm/h presentaron una mayor prevalencia de tiroiditis, afección renal, vasculitis cutánea, neuropatía periférica, gammagrafía parotídea positiva, biopsia salival positiva, anti-La/SS-B, FR, crioglobulinemia e hipocomplementemia. Además, los valores de VSG se correlacionaron con los de hemoglobina. Encontramos también una relación estrecha entre los valores de VSG y los porcentajes de gammaglobulinas, lo que sugiere que la existencia de VSG elevada en un paciente con SS puede estar directamente relacionada con la existencia de valores elevados de gammaglobulinas circulantes. La VSG podría ser un marcador biológico útil en el SS primario para identificar aquellos pacientes con una mayor hiperactividad policlonal de células B, ya que está relacionada no sólo con la presencia de hipergammaglobulinemia y FR, sino también con una mayor frecuencia de autoanticuerpos circulantes como ANA, anti-Ro/SS-A y anti-La/SS-B.

#### *Proteína C reactiva*

Aunque no se han realizado estudios sobre el papel diagnóstico de la proteína C reactiva (PCR) en el SS, en un estudio preliminar<sup>24</sup> se han descrito valores normales en 22 de 24 pacientes con SS primario respecto a aquellos con SS asociado a artritis reumatoide. Por otra parte, Davidsson et al<sup>13</sup> no encontraron diferencias significativas respecto al valor medio de la PCR en pacientes con SS primario agrupados según su perfil inmunológico (seronegativo, ANA/FR o Ro/La). Es posible que la principal utilidad de la PCR en el SS primario pueda ser el diagnóstico diferencial entre infección y actividad sistémica de la enfermedad.

#### *$\beta$ 2 microglobulina*

La  $\beta$ 2 microglobulina es una proteína de bajo peso molecular (11.700 daltons), secretada por diversas células nucleadas, que normalmente se encuentra en concentraciones

bajas en suero, líquidos corporales y secreciones. Los valores de  $\beta$ 2 microglobulina en suero se encuentran aumentados en pacientes con SS<sup>25</sup>, un dato analítico considerado como un factor predictivo de evolución a SS primario en pacientes con síndrome seco<sup>23</sup>. Por otra parte, se han detectado valores elevados de  $\beta$ 2 microglobulina en las glándulas salivales de pacientes con SS primario, lo que sugiere una posible relación con la infiltración linfocitaria. En un estudio realizado en pacientes con SS primario se encontró una concentración elevada en saliva de la  $\beta$ 2 microglobulina (> 4  $\mu$ g/ml) en un 35% de casos<sup>25</sup>.

Además de la elevación de los niveles de  $\beta$ 2 microglobulina en glándulas salivales, también se han encontrado valores significativos de esta proteína en suero de pacientes con SS y diversas afecciones extraglandulares, especialmente pulmonares, nefrológicas y linfoproliferativas. Se han detectado concentraciones elevadas de la  $\beta$ 2 microglobulina en pacientes con enfisema pulmonar<sup>26</sup> o alveolitis linfocítica/neutrofílica<sup>27</sup>. También se han observado valores elevados de  $\beta$ 2 microglobulina en suero de pacientes con acidosis tubular renal respecto a los pacientes con capacidad de acidificación normal<sup>28</sup>. Finalmente, se ha relacionado la existencia de concentraciones elevadas de la  $\beta$ 2 microglobulina con la presencia de tumores malignos. Michalsky et al<sup>25</sup> encontraron elevada la  $\beta$ 2 microglobulina en el 77% de pacientes con SS asociado a linfoma o pseudolinfoma, aunque no existen estudios posteriores que confirmen estos datos.

De acuerdo con lo descrito anteriormente, la medición de la  $\beta$ 2 microglobulina en saliva y suero podría 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 de laboratorio en el seguimiento clínico del paciente, a fin de descartar una posible evolución a linfoproliferación, ya que el incremento en la proliferación y el aumento de masa linfoidea se correlaciona con los valores de  $\beta$ 2 microglobulina.

### Hemocitopenias

#### *Anemia*

La anemia está presente, según las distintas series, entre el 16 y el 50% de los pacientes con SS<sup>6-8,10,29</sup> (tabla 3). En general, el tipo más común de anemia es el mismo que se observa en las enfermedades inflamatorias crónicas, es decir, normocítica y normocrómica<sup>4,7</sup>. No es frecuente identificar una causa específica de la anemia en el paciente con SS. En 1965, Bloch et al<sup>6</sup> describieron 2 casos de pacientes con una anemia ferropénica y otro con un síndrome de Felty asociado. Ramakrishna et al<sup>29</sup> encontraron anemia en 10 de 27 pacientes (37%), aunque sólo describieron una causa evidente de anemia en 7 de ellos (anemia hemolítica en 3, anemia refractaria asociada a síndrome mielodisplásico en dos, aplasia pura de la serie eritrocitaria en uno y anemia aplásica en otro). Finalmente, en nuestra serie de pacientes<sup>5</sup> hemos descrito 76 con anemia (Hb < 11 g/l), aunque sólo 15 (4%) presentaron una anemia grave (Hb < 9 g/l); 71 pacientes (93%) presentaron una

**TABLA 3. Prevalencia de hemocitopenias e hipergammaglobulinemia en pacientes con SS primario en diversos estudios**

	Total de pacientes	Pacientes con afección hematológica	Porcentaje	Referencias
Anemia	805	168	21	6-8,10,29
Leucopenia	877	153	17	6-8,10,47
Plaquetopenia	643	72	11	6,8,29,47
Hipergammaglobulinemia	502	309	62	6-10

anemia normocítica normocrómica, 3 (4%) una anemia microcítica y 2 (3%) anemia macrocítica. En 21 pacientes se pudo identificar una causa específica de la anemia, como hemorragia digestiva, gastritis atrófica crónica, enfermedades linfoproliferativas, anemia hemolítica, síndrome mielodisplásico y anemia aplásica. En los restantes 55 pacientes, no se identificó ninguna causa específica, aunque no pudimos excluir una hemólisis subclínica (no se realizó la prueba de Coombs ya que ninguno presentaba evidencia de hemólisis biológica). Finalmente, y al efectuar una comparación con los pacientes con valores normales de hemoglobina, aquellos con anemia presentaron una prevalencia mayor de afección renal, vasculitis cutánea, neuropatía periférica, ANA, FR, crioglobulinemia e hipocomplementemia<sup>3</sup>.

**Anemia hemolítica.** Aunque algunos estudios demuestran que puede observarse una prueba de Coombs positiva en un 22-47% de pacientes con SS, la hemólisis franca en el SS es poco común<sup>30,31</sup>, ya que hasta la fecha se han descrito sólo 22 pacientes con SS primario y anemia hemolítica autoinmune (AHAI)<sup>8,10,20,24,30,32-35,38</sup> (tabla 4). La AHAÍ se ha descrito también en pacientes con SS secundario (asociado a artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico o esclerodermia) o asociado a procesos linfoproliferativos malignos<sup>32</sup>. De forma excepcional, la AHAÍ puede ser la primera manifestación hematológica de un SS incipiente. De los casos con SS y AHAÍ publicados, la mayoría se trató con corticoides, presentando una buena respuesta, aunque en 3 pacientes fue necesario añadir un tratamiento inmunosupresor (azatioprina en 2 casos y ciclofosfamida en uno)<sup>20,29,30,32,33,35</sup> (tabla 5). Generalmente, estos pacientes presentaron una sintomatología relacionada con anemia aguda (debilidad, palidez, disnea) y una disminución significativa de los valores de hemoglobina. La causa de la anemia hemolítica en el SS es desconocida, aunque debido a la hiperactividad linfocitaria típica de la enfermedad no se puede descartar la existencia de anticuerpos antieritrocito como causantes de la hemólisis<sup>32</sup>. Además, cabe resaltar la relación que se ha encontrado entre la anemia hemolítica y la expresión anómala de antígenos Ro y La en la membrana celular, provocada por la intervención de factores exógenos como la exposición a rayos ultravioleta o la infección por virus con un determinado tropismo medular, que provocarían la lisis por autoanticuerpos de los hematíes<sup>29</sup>. Recientemente, hemos descrito en pacientes con SS la asociación de hemocitopenia

**TABLA 4. Pacientes con SS y causas infrecuentes de anemia**

Tipo de anemia	Pacientes (n)	Autor y año
AHAÍ	22	Chudwin et al <sup>38</sup> , 1981 Bohling et al <sup>32</sup> , 1983 Schattnner et al <sup>33</sup> , 1983 Alexander et al <sup>8</sup> , 1983 Montecucco et al <sup>20</sup> , 1986 Ramakrishna et al <sup>29</sup> , 1992 Montane de la Roque et al <sup>34</sup> , 1993 Usui et al <sup>35</sup> , 1998 Schattnner et al <sup>30</sup> , 2000 Skopouli et al <sup>10</sup> , 2000
Anemia aplásica	4	Fye et al <sup>43</sup> , 1980 Yoshida et al <sup>44</sup> , 1986 Ramakrishna et al <sup>29</sup> , 1992 Quiquandon et al <sup>45</sup> , 1997
Anemia perniciosa	4	Williamson et al <sup>41</sup> , 1970 Wegelius et al <sup>40</sup> , 1950 Pedro-Botet et al <sup>39</sup> , 1993
Anemia refractaria Aplasia pura de la serie roja	2 2	Ramakrishna et al <sup>29</sup> , 1992 Giordano et al <sup>46</sup> , 1995 Ramakrishna et al <sup>29</sup> , 1992

con la evidencia de infección por parvovirus B19<sup>36</sup>, un virus con un marcado tropismo por la médula ósea<sup>37</sup>. También 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 apoyaría la implicación etiopatogénica de dichos autoanticuerpos<sup>38</sup>. Desde el punto de vista de la práctica clínica y debido a la escasa prevalencia de la anemia hemolítica en pacientes con SS primario, consideramos que las pruebas hemolíticas (haptoglobina, prueba de Coombs) deberían realizarse sólo en aquellos pacientes con evidencia clínica de anemia aguda y/o evidencia biológica de hemólisis (valores elevados de LDH y bilirrubina).

**Anemia perniciosa.** Es rara en el SS, aunque puede ser la consecuencia final de una gastritis atrófica crónica, que es la afección gastrointestinal más común<sup>39</sup>. En 1950 se publicó el primer caso de anemia perniciosa en un paciente con SS<sup>40</sup> y en 1970 se describieron dos casos de síndrome seco en una amplia serie de pacientes con anemia perniciosa<sup>41</sup>. Recientemente, Pedro-Botet et al<sup>39</sup> han descrito un caso adicional. Es probable que la inflamación crónica gástrica conduzca a atrofia y consecuentemente a anemia perniciosa. Sin embargo, la gastritis atrófica crónica no es su-

TABLA 5. Pacientes con SS y anemia hemolítica: tratamientos recibidos y evolución

Autor	Año	Edad	Sexo	Terapia inicial	Tratamiento de mantenimiento	Respuesta
Schattner <sup>33</sup>	1983	NE	NE	Prednisona	Azatioprina	Buena
Boling <sup>32</sup>	1983	71	M	Prednisolona	Prednisolona	Hb = 130 g/l
	1983	63	M	Prednisolona	Prednisolona	Buena
Montecucco <sup>20</sup>	1986	27	V	Prednisona	Prednisona	NE
Ramakrishna <sup>29</sup>	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 <sup>35</sup>	1998	50	M	Prednisona	Ciclofosfamida	Buena
Schattner <sup>30</sup>	2000	32	M	Prednisolona	Azatioprina	Hb = 130 g/l

NE: no especificado; V: varón; M: mujer; Hb: hemoglobina.

ficiente para el desarrollo de anemia perniciosa, debido al patrón parcheado de la gastritis atrófica crónica con zonas libres de afección. Algunos estudios sugieren que la gastritis atrófica crónica en el SS está causada por la propia enfermedad de base, pues se han encontrado infiltrados mononucleares en la mucosa gástrica<sup>39</sup>. Por otra parte, aunque los anticuerpos anticélula parietal podrían tener un significado diagnóstico en la enfermedad, su frecuencia en el SS varía ampliamente, entre el 10 al 50%, y no se ha demostrado una clara asociación con manifestaciones clínicas<sup>42</sup>.

**Aplasia medular.** Aunque el primer caso de anemia aplásica en el SS se describió en un paciente con linfoma, se han publicado 4 casos adicionales no asociados a procesos linfoproliferativos<sup>29,43-45</sup> (tabla 4). Hasta la fecha, no se han realizado estudios etiopatogénicos en pacientes con SS y anemia aplásica. Es probable que exista un mecanismo autoinmune similar al descrito en el lupus eritematoso sistémico, en el que se ha demostrado la existencia de anticuerpos IgG (dependientes o no de complemento) que inhiben la proliferación de la médula ósea<sup>24</sup>.

La aplasia pura de la serie roja se ha descrito de forma excepcional en el SS<sup>29,46</sup> (tabla 4), aunque existen casos adicionales en otras enfermedades autoinmunes asociadas como el lupus eritematoso sistémico y la artritis reumatoide. Los pacientes suelen presentar una anemia normocítica y normocrómica grave, asociada a reticulopenia y ausencia de eritroblastos en una médula ósea normal<sup>46</sup>. Debido a que la aplasia de la serie eritrocitaria puede ser la primera manifestación de una leucemia (linfocítica o linfoblástica) o de un linfoma (de Hodgkin o no hodgkiniano), es importante realizar un seguimiento clínico estricto de los pacientes con SS y aplasia pura<sup>46</sup>.

**Mielodisplasia.** Se han descrito algunos casos de síndrome mielodisplásico en pacientes con SS. Ramakrishna et al<sup>29</sup> describen 2 casos de pacientes ancianos con síndrome mielodisplásico y anemia refractaria con anillos sideroblásticos, aunque la presencia del síndrome mielodisplásico podría ser un hecho casual no relacionado con el SS y sí con su edad avanzada. El síndrome mielodisplásico puede acompañarse de diversas anormalidades inmunológicas,

incluyendo la presencia de anticuerpos antinucleares, aunque no hay estudios que relacionen este hecho con la asociación de enfermedades autoinmunes.

#### Leucopenia

Entre un 12 y un 33%<sup>4</sup> de los pacientes con SS pueden presentar leucopenia<sup>6-8,10,47</sup> (tabla 3). Bloch et al<sup>7</sup> detectan una prevalencia del 32% (20 de 62 pacientes), la mayoría con cifras cercanas a 3.000/ $\mu$ l, aunque en 8 pacientes oscilaba entre 1.500 y 2.400/ $\mu$ l. Por su parte, Alexander et al<sup>8</sup> encontraron 17 pacientes de 75 (23%) con leucopenia, de los cuales 14 mostraban anti-Ro/SS-A positivo, y Aoki et al<sup>47</sup> describen una prevalencia similar (26%), mientras que Skopouli et al<sup>10</sup>, en un estudio con 261 pacientes, encontraron un 12% de ellos con leucopenia. Cabe destacar que se ha descrito la asociación entre la leucopenia y el síndrome de Felty en pacientes con SS asociado a artritis reumatoide<sup>4</sup>. En nuestra serie, 59 (16%) pacientes presentaban leucopenia  $< 4 \times 10^9$ /l, aunque sólo uno presentó una leucopenia grave ( $< 1 \times 10^9$ /l). Cuando se compararon los pacientes con SS según la presencia o no de leucopenia, aquellos que la manifestaron tuvieron una mayor prevalencia de neuropatía periférica, FR, crioglobulinemia e hipocomplementemia<sup>5</sup>.

#### Linfopenia

Se ha descrito la existencia tanto de linfocitosis como de linfopenia en pacientes con SS. La presencia de linfocitosis en el SS puede observarse en un 10-40% de los pacientes<sup>4</sup>; por ejemplo, Bloch et al<sup>6</sup> encontraron linfocitosis en 7 pacientes de 62 (11,3%). Por otro lado, Aoki et al<sup>47</sup> detectaron linfopenia en 35 de 99 pacientes (35,3%) que presentaban menos frecuencia de artralgias, pero mayor prevalencia de anti-Ro/SS-A. Otros autores han reportado la presencia de una linfopenia absoluta en pacientes con SS, principalmente asociado a una artritis reumatoide. La causa de la linfopenia en el SS no se conoce. Henriksson et al<sup>48</sup>, en un estudio realizado en 214 pacientes con SS, fueron los primeros en demostrar la presencia de anticuerpos anti-CD4 en un 12% de los mismos, aunque no se encontró correlación alguna entre la presencia de anticuerpos



anti-CD4 y linfopenia. En nuestra serie se encontró linfopenia en 23 (9%) pacientes. Los sujetos con linfopenia presentaron una mayor prevalencia de afección renal y anti-La/SS-B respecto a aquellos con SS sin linfopenia<sup>7</sup>.

### Neutropenia

La neutropenia es una manifestación hematológica poco común dentro del SS, siendo más frecuente en enfermedades como la artritis reumatoide y el lupus eritematoso sistémico. Se han publicado 6 casos en pacientes con SS<sup>29,30,49,50-52</sup> (tabla 6). De manera puntual se ha correlacionado con la existencia de anticuerpos antineutrófilo<sup>50</sup>, aunque en la mayoría de los estudios no es posible establecer con claridad el papel de los anticuerpos antipolimorfonucleares en el SS<sup>53-55</sup>. Finalmente, la presencia de granulocitopenia inmune grave o agranulocitosis es rara en las enfermedades autoinmunes, en general, y en el SS sólo se han reportado 3 casos en la bibliografía<sup>30,51,52</sup> (tabla 6).

### Plaquetopenia

La alteración plaquetaria en el SS se manifiesta habitualmente como una trombocitopenia leve, con una prevalencia que oscila entre el 8 y el 15% según los estudios<sup>6,8,29,47</sup> (tabla 3). Bloch et al<sup>6</sup> encontraron trombocitopenia leve (100-150.000/ $\mu$ l) en 5 de 62 pacientes (8%), pero ningún caso de trombocitopenia grave (< 50.000/ $\mu$ l). Ramakrishna et al<sup>29</sup>, en un estudio realizado con 27 pacientes, describen 5 con casos con trombocitopenia (19%), 4 de ellos diagnosticados de púrpura trombocitopénica idiopática y dos con una buena respuesta al tratamiento con corticoides. Una revisión de la bibliografía japonesa<sup>56</sup> reporta 20 pacientes con SS y trombocitopenia, 16 con SS primario y 4 con SS secundario a artritis reumatoide, esclerosis sistémica o polimiositis.

Se han descrito sólo 6 casos de plaquetopenia grave (< 50.000/ $\mu$ l) en pacientes con SS<sup>29,30,56</sup> (tabla 7), en su mayoría mujeres entre 37 y 66 años de edad, que presentaban manifestaciones clínicas de trombocitopenia en forma de hematomas, púrpura y sangrado de encías; 4 pacientes fueron tratados con corticoides, además de ciclofosfamida y plasmaféresis en la única paciente que presentó diátesis hemorrágica grave. Por otra parte, se ha descrito un caso de trombocitopenia grave en pacientes con SS de causa farmacológica. Haro et al<sup>57</sup> describen el caso de un paciente con SS que desarrolló trombocitopenia grave tras la administración de digoxina. La coexistencia de un SS con otros procesos plaquetopénicos, como la púrpura trombótica trombocitopénica, debe considerarse como un hecho excepcional.

La trombocitopenia en pacientes con SS puede estar causada por la destrucción plaquetaria periférica, ya sea debida a anticuerpos antiplaquetarios o por mediación de inmunocomplejos, de forma similar a lo que se observa en pacientes con LES<sup>56</sup>. Además, la plaquetopenia se ha relacionado con la presencia de anticuerpos anti-Ro/SS-A y/o anticuerpos anti-La/SS-B. Alexander et al<sup>8</sup> encontraron trombocitopenia en un 11% de sus pacientes (8 de 75) con SS, 7 de ellos con anti-Ro (SS-A), y Aoki et al<sup>47</sup> encontra-

**TABLA 6. Pacientes con SS y alteraciones en el recuento de neutrófilos: casos publicados**

Autor	Sexo	Edad	Alteración
Starkebaum <sup>49</sup>	V	42	Neutropenia crónica autoinmune
	V	50	Neutropenia crónica autoinmune
	V	59	Neutropenia crónica autoinmune
Ramakrishna et al <sup>29</sup>	M	51	Neutropenia crónica autoinmune
	M	58	Neutropenia crónica autoinmune
Yamato et al <sup>50</sup>	V	74	Neutropenia crónica autoinmune
Goske et al <sup>51</sup>	NE	NE	Agranulocitosis
Petrasovicova et al <sup>52</sup>	NE	NE	Agranulocitosis
Schattner et al <sup>30</sup>	M	77	Agranulocitosis

V: varón; M: mujer; NE: no especificado.

ron trombocitopenia en 7 de sus 99 (7%), todos con anticuerpos anti-La/SS-B. Es de importancia mencionar que esta anormalidad hematológica fue más frecuente en pacientes jóvenes y varones que en mujeres, los cuales tuvieron una mayor tendencia a presentar afección cutánea, anticuerpos antinucleares y factor reumatoide. En nuestra serie hemos detectado plaquetopenia en 48 (13%) pacientes, aunque sólo 3 presentaron trombocitopenia grave (< 50  $\times 10^9$ /l). Cuando se compararon los pacientes con SS según la presencia o no de trombocitopenia, los primeros presentaron una mayor prevalencia de afección renal y anti-La/SS-B<sup>5</sup>.

Finalmente, debemos resaltar que la trombocitopenia, al igual que cualquier otra anormalidad hematológica, puede constituir el primer signo de un SS latente<sup>30</sup>, ya sea primario o incluso secundario a una infección crónica por el VHC<sup>58</sup>.

### Linfoproliferación y alteraciones analíticas

#### *Gammapatía monoclonal*

La existencia de una gammapatía monoclonal es un dato analítico frecuente en pacientes con SS. 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 la existencia de una gammapatía monoclonal de significado incierto (GMSI) no asociada a linfoma en pacientes con SS. Mediante electroforesis de gel de agarosa de alta resolución, capaz de detectar cantidades mínimas de gammaglobulinas indetectables por métodos electroforéticos de rutina, se puede observar cadenas monoclonales en suero en el 47% de los pacientes y en el 76% en orina<sup>4</sup>. Talal et al describieron la presencia de cadenas ligeras monoclonales en el 100% de los pacientes SS y con manifestaciones extraglandulares frente al 22% de pacientes con síndrome seco<sup>59</sup>. En un estudio japonés<sup>60</sup> se describe una prevalencia de cadenas monoclonales ligeras en el 70% de los pacientes con SS y manifestaciones extraglandulares. En este estudio se describe a 18 pacientes con gammapatía monoclonal 8 de tipo IgA, 4 IgG, 4 IgM y 2

TABLA 7. Plaquetopenia grave (&lt; 50.000) en pacientes con SS

Autor	Plaquetas	Edad	Sexo	Clínica	Tratamiento	Respuesta
Sugai et al <sup>56</sup>	12.000	37	M	—	Prednisona	Plaquetas > 150.000
Sugai et al <sup>56</sup>	42.000	66	M	Púrpura	Prednisona	Plaquetas > 150.000
Ramakrishna et al <sup>29</sup>	12.000	51	M	Púrpura	Prednisolona Danazol	NE
	10.000	9	H	Hematomas, sangrado de encías	Prednisolona Danazol	Plaquetas > 100.000
	13.000	65	M	Hematomas	Prednisolona Danazol Vincristina Ciclosporine A	Plaquetas < 50.000
Shattner et al <sup>30</sup>	30.000	58	M	Sangrado de encías	Prednisona Ciclofosfamida Plasmaféresis	Buena

M: mujer; V: varón; NE: no especificado.

pacientes con una doble banda monoclonal (IgMK/IgGK e IgAK/IgGK).

En nuestra serie de pacientes con SS primario<sup>5</sup> detectamos inmunoglobulinas monoclonales en 24 de 110 (22%) pacientes. Comparados con los pacientes con SS con inmunoelectroforesis (IE) negativa, aquellos con una IE positiva presentaron una mayor prevalencia de afección pulmonar y crioglobulinemia. Solamente uno (5%) de estos 22 pacientes con gammapatía monoclonal había desarrollado un linfoma hasta la fecha del estudio. Por tanto, la gammapatía monoclonal es un dato hematológico frecuente, pero no exclusivamente relacionado con la presencia de una neoplasia linfoproliferativa subyacente, ya que en nuestro estudio se ha relacionado con otras manifestaciones, como enfermedad pulmonar o crioglobulinemia. Recomendamos realizar inmunoelectroforesis sérica en todos los pacientes con SS primario por dos razones primordiales. En primer lugar, la detección de una inmunoglobulina monoclonal circulante podría indicar la existencia de una crioglobulinemia asociada que, en algunos casos, podría ocasionar síntomas crioglobulinémicos. En segundo lugar, la presencia de una gammapatía monoclonal y/o crioglobulinemia se asocia con un riesgo mayor de desarrollar enfermedades linfoproliferativas en pacientes con SS primario, como se demuestra en el estudio prospectivo de Tzioufas et al<sup>61</sup>.

#### Crioglobulinas

Las crioglobulinas son inmunoglobulinas circulantes que precipitan *in vitro* con el frío, compuestas por una IgM con actividad FR e IgG policlonal. Desde la primera publicación de crioglobulinemia en un paciente con SS primario<sup>62</sup>, se han realizado varios estudios que analizan la prevalencia y el significado clínico de las crioglobulinas en los pacientes con SSP<sup>61-69</sup>. Se ha descrito una prevalencia que oscila entre el 5 y el 61% según las distintas series. Nuestro grupo<sup>70</sup> ha analizado la presencia de crioglobulinas en 115 pacientes con SS primario, encontrando una prevalencia del 16%, muy similar a la obtenida por Tziou-

fas et al<sup>61</sup> (19% en 103 pacientes), aunque en las series más limitadas (inferiores a 30 pacientes) la prevalencia había sido superior<sup>63,66-68</sup>. En nuestros pacientes, el análisis del crioprecipitado demostró un predominio de la crioglobulinemia mixta (CM) tipo II (IgG policlonal + IgM k monoclonal), de acuerdo con la mayoría de los estudios europeos. En países orientales predominan los componentes monoclonales IgA e IgG, algo poco habitual en nuestro medio (tan sólo uno de nuestros pacientes). Finalmente, en uno de los pacientes de nuestra serie se observó una IgG k monoclonal, descrita previamente de manera aislada en algún trabajo<sup>72</sup>. Al analizar las características clínicas de nuestros pacientes con crioglobulinemia encontramos una mayor prevalencia de vasculitis cutánea, hipocomplementemia e infección asociada por el VHC respecto a los pacientes sin CM. Otros trabajos previos habían encontrado una asociación entre crioglobulinemia y manifestaciones extraglandulares<sup>61,63</sup>. Tzioufas et al<sup>61</sup>, en un estudio prospectivo de 103 pacientes con SS primario, han relacionado la presencia de CM monoclonal y los idiotipos CRI 17-109 y G6 presentes en el FR monoclonal con el desarrollo de linfoma, lo cual demuestra que la existencia de CM es un factor predictivo de desarrollo de procesos linfoproliferativos.

En resumen, podemos destacar el papel de las crioglobulinas en el SS en tres importantes aspectos. En primer lugar, una estrecha relación con manifestaciones clínicas de tipo vasculítico. En segundo lugar, su asociación con el VHC, lo que obliga a descartar dicha infección en todo paciente con SS y crioglobulinemia. Finalmente, la presencia de crioglobulinas en un paciente con SS obliga a un mayor control clínico del mismo, debido al mayor riesgo que presenta de evolucionar hacia un proceso linfoproliferativo.

#### Alteraciones analíticas en el linfoma asociado al síndrome de Sjögren

Una de las principales características de los procesos linfoproliferativos en el paciente con SS es la gran diversidad en su presentación clínica. La mayoría de los linfomas no

**TABLA 8. Afección extranodal de los linfomas no hodgkinianos en pacientes con SS: frecuencia de las distintas localizaciones**

Localización	Casos publicados (n)	Referencias
Glándula salival	95	13,10,74-61,77,81,84, 91,93,95,97,98,103, 105,109,110,114, 116,118,119,133
Pulmonar	23	74,76,80,83,87,90,95, 96,112,113,118,121
Gástrica	20	74,76,77,83,86,88,92, 105-107
Glándula mamaria	6	74,75,100,109,111,120
Timo	6	76,107,108,117,119
Órbita	6	76,85,102,123
Mucosa oral/úvula, nasofaringe	5	76,83,95,111
Bazo	4	74,77,87
Glándula lacrimal	4	83,95,103
Tiroides	3	78,83,102
Hígado	3	74,83,91
Piel	3	83,99
Riñón	3	74,94,122
Intestino delgado/íleo	2	89,100
Útero	1	95
Ciego	1	98
Hueso	1	83
Ovario	1	91

hodgkinianos (LNH) se presentan con afección del estado general, hepatosplenomegalia y linfadenopatía generalizada, lo cual suele estar asociado con estados avanzados de la enfermedad. En un estudio multicéntrico europeo publicado recientemente<sup>73</sup>, la mayoría de los pacientes con SS y linfoma presentaron parotidomegalia, fiebre y linfadenopatía, además de una mayor frecuencia de ciertas manifestaciones extraglandulares como vasculitis cutánea y afección del sistema nervioso. En la analítica destacaba una alta frecuencia de citopenias (anemia y leucopenia) y la presencia de inmunoglobulinas monoclonales o crioglobulinas en suero, mientras que la hipogammaglobulinemia fue muy poco frecuente (menos del 10%).

Una de las características más destacadas de los linfomas asociados al SS es la gran frecuencia de afección extranodal, apareciendo la linfoproliferación en determinadas localizaciones. Mediante la revisión de la bibliografía hemos podido constatar la predilección por ciertos órganos sólidos: la mayoría de los linfomas publicados en pacientes con SS se localizan en las glándulas salivales (95 casos), pulmón (23 casos) y estómago (20 casos) [tabla 8]<sup>10,13,61,73-79,80-123</sup>. La posible aparición de linfoma en cualquier lugar del organismo donde exista tejido linfoide origina una gran variedad de cuadros clínicos de presentación en el paciente con SS como insuficiencia renal hiperuricémica con hipercalemia, clínica neurológica (habitualmente en linfomas de alto grado), masas renales, testiculares u ováricas. En nuestra serie de pacientes con SS primario<sup>5</sup>, 7 (3%) desarrollaron enfermedades linfoproliferativas (5 LNH y 2 linfomas de Hodgkin). Las principales anomalías hematológicas fueron hipogammaglobulinemia (n = 4), linfopenia (n

= 3), VSG > 50 mm/h (n = 3), anemia (n = 2), trombocitopenia (n = 2) y leucopenia (n = 2). El perfil inmunológico demostró ANA en 5 de 6 (83%), crioglobulinemia en 2 de 4 (50%), hipocomplementemia en 2 de 6 (33%), anti-Ro/SS-A en uno de 6 (17%) y FR en uno de 6 (17%).

Aunque el linfoma es clásicamente considerado la complicación principal en la historia natural del SS, los estudios transversales han reportado que sólo 98 (4%) de los 2.311 pacientes estudiados con SS primario desarrollaron linfoma<sup>6,10,13,61,74,78,79,93,97,121,124-130</sup> (tabla 9). Sólo un trabajo<sup>61</sup> ha analizado prospectivamente la incidencia de linfoma, en pacientes con SS primario, describiendo que 7 (7%) de 103 pacientes con esta afección desarrollaron linfoma tras un seguimiento prospectivo de 5 años.

Algunos autores han sugerido que la existencia de determinadas alteraciones analíticas podrían asociarse con un mayor riesgo de desarrollo de linfoma. En 1971, Cummings et al<sup>131</sup> describieron una reducción importante de la hipergammaglobulinemia observada justo antes de la aparición del linfoma en pacientes con SS. Otros autores han descrito la disminución en los valores de IgM sérica o negativización del FR<sup>132</sup>, datos que no se han confirmado en posteriores estudios. Algunos autores describen valores elevados de  $\beta 2$  microglobulina<sup>25</sup> y del receptor soluble de la IL-2<sup>133</sup> como marcadores de posible evolución a linfoma. Por último, Tzioufas et al<sup>61</sup> han demostrado recientemente que la presencia de crioglobulinemia mixta y de ciertos idiotipos en el FR monoclonal (17-109 y G6) se asocia con un riesgo mayor de desarrollar un linfoma. En una serie de 103 pacientes con SS seguidos prospectivamente durante 5 años, 7 desarrollaron linfoma, y 6 de ellos (83%) tenían crioglobulinas al inicio del estudio frente a 12 (12%) de los 96 que al final no desarrollaron linfoma. Estos datos demuestran que la determinación de crioglobulinas, un dato de laboratorio simple y relativamente fácil de realizar, puede utilizarse como un factor predictivo del posible desarrollo de linfoma en pacientes con SS.

En pacientes con SS y linfoma se han descrito diversas alteraciones cromosómicas, principalmente translocaciones  $t^{14,18}$  o  $t^{11,14}$ , también se han descrito otras anomalías como la trisomía del cromosoma 3, mutaciones en el gen p53 o la acumulación del O<sup>6</sup>-metilguanina-ADN en los linfocitos<sup>134</sup>. Por otra parte, la aparición de una linfoproliferación es la complicación más grave que pueda surgir a lo largo de la evolución del SS. Además de los factores clínicos predictivos ya conocidos (parotidomegalia persistente, fiebre, adenopatías, esplenomegalia), se ha demostrado de forma prospectiva la importancia predictiva de la aparición en suero de inmunoglobulinas monoclonales o de crioglobulinas y de la detección (mediante técnicas de biología molecular) de una población monoclonal B en la glándula salival. Desde un punto de vista etiopatogénico, la transformación maligna suele ser un proceso de varias etapas que afecta a los linfocitos B, cuya activación policlonal inicial puede desembocar en la selección de alguna clona que posteriormente proliferaría fuera de control<sup>134</sup>.



TABLA 9. Prevalencia de linfoma en pacientes con SS: estudios previos

Autores	País	Año	Pacientes n	Linfoma n (%)	Promedio de seguimiento (años)
Talal y Bunim <sup>124</sup>	EE.UU.	1964	58	5 (8)	4
Bloch et al <sup>6</sup>	EE.UU.	1965	62	3 (5)	2
Whaley et al <sup>125</sup>	Reino Unido	1973	171	2 (1)	NE
Kassan et al <sup>126</sup>	EE.UU.	1978	136	7 (5)	8,1
McCurley et al <sup>78</sup>	EE.UU.	1990	138	8 (6)	12
Kelly et al <sup>127</sup>	Reino Unido	1991	100	3 (3)	2,8
Pariente et al <sup>128</sup>	Francia	1992	62	4 (6)	3-27
Pavlidis et al <sup>129</sup>	Grecia	1992	120	8 (7)	7
Zufferey et al <sup>121</sup>	Francia	1995	55	5 (9)	12
Kruize et al <sup>130</sup>	Países bajos	1996	31	3 (10)	10-12
Hernández et al <sup>97</sup>	España	1996	39	4 (10)	3,2
Tzioufas et al <sup>61</sup>	Grecia	1996	103	7 (7)	5
Valesini et al <sup>74</sup>	Italia	1997	295	9 (3)	6
Davidson et al <sup>13</sup>	Reino Unido	1999	100	3 (3)	10
Skopouli et al <sup>10</sup>	Grecia	2000	261	11 (4)	3,6
Gannot et al <sup>93</sup>	EE.UU.	2000	80	6 (7)	10
Pertovaara et al <sup>79</sup>	Finlandia	2001	110	3 (3)	9
Ramos-Casals et al <sup>5</sup>	España	2001	380	7 (3)	9
Total		—	2.311	98 (4)	—

NE: no especificado.

## Conclusiones

El SS primario demuestra una gran variedad de alteraciones en los parámetros analíticos, incluyendo hemocitopenias, hipergammaglobulinemia o gammapatías monoclonales. Aunque la importancia clínica de estas alteraciones es generalmente leve, algunos pacientes pueden presentar hemocitopenias sintomáticas graves o enfermedades linfoproliferativas malignas. La prevalencia de hemocitopenias, así como la variedad de anormalidades hematológicas, es muy similar a la reportada en pacientes con LES, y aunque la existencia de estas alteraciones hematológicas sí se incluyen en los criterios diagnósticos del LES, no ocurre lo mismo en los criterios diagnósticos de SS. Por ejemplo, en nuestra serie de pacientes con SS primario hemos detectado la existencia de hemocitopenia en 125 (33%), siendo la más frecuente la anemia en 76 (20%), seguida de la leucopenia en 59 (16%) y trombocitopenia en 48 (13%). La mayoría de los estudios han descrito la asociación de leucopenia, linfopenia, anemia y plaquetopenia con autoanticuerpos positivos (principalmente anti-Ro/anti-La), lo que sugiere que los pacientes con SS inmunopositivos conforman un subgrupo con una mayor prevalencia de hemocitopenias.

La notable frecuencia de algunas manifestaciones hematológicas y su estrecha relación con manifestaciones clínicas e inmunológicas de SS subraya la importancia de dichas alteraciones como integrantes del amplio espectro de manifestaciones del SS primario, y su posible inclusión dentro de los criterios clasificatorios de SS debería considerarse en una futura revisión de los criterios actuales. Los resultados de la presente revisión sugieren determinar las distintas pruebas hematológicas de acuerdo con la sospecha diagnóstica. Un primer grupo de pruebas debería realizarse en pacientes con determinadas manifestaciones clínicas como infecciones repetidas (en los que solicitaremos

una dosificación de Ig), o anemia aguda (en los que realizaremos el estudio de hemólisis o de anemia perniciosa). En cambio, podríamos considerar como pruebas hematológicas rutinarias (p. ej., realizadas anualmente) el hemograma, la VSG, el proteinograma y la inmunoelectroforesis sérica, debido a las frecuentes alteraciones halladas en dichas pruebas y a su estrecha relación con manifestaciones clínicas e inmunológicas características del SS (tabla 10).

## Bibliografía

- García-Carrasco M, Ramos-Casals M, Cervera R. Síndrome de Sjögren. En: Rojas-Rodríguez J, García-Carrasco M, Cervera R, Font J, editores. Enfermedades autoinmunes sistémicas y reumáticas. Barcelona: Doyma, 1997; p. 99-105.
- Ramos-Casals M, Cervera R, García-Carrasco M, Miret C, Muñoz FJ, Espinosa G, et al. Síndrome de Sjögren primario: características clínicas e inmunológicas en una serie de 80 pacientes. *Med Clin (Barc)* 1997;108:652-7.
- García-Carrasco M, Ramos-Casals M, Rosas J, Pallarés L, Calvo-Alen J, Cervera R, et al. Primary Sjögren syndrome. Clinical and immunological patterns of disease expression in 400 patients [en prensa]. *Medicine (Baltimore)* 2002.
- Kahn MF, Peltier AP, Meyer O, Piette JC. Les maladies systemiques. Gougerot Sjögren's syndrome. París: Flammarion. 3.<sup>a</sup> ed. 1991; p. 517-8.
- 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 [en prensa]. *Medicine (Baltimore)* 2002.
- Bloch KJ, Buchanan WW, Wohl MJ, Bunim JJ. Sjögren's syndrome a clinical, pathological and serological study of 62 cases. *Medicine* 1965;44:187-231.
- Martínez-Lavin M, Vaughan J, Tan E. Autoantibodies and the spectrum of Sjögren's syndrome. *Ann Intern Med* 1979;91:185-90.
- Alexander E, Arnett F, Provost T, Stevens MB. Sjögren's Syndrome: association of Anti-Ro (SS-A) antibodies with vasculitis, hematologic abnormalities, and serologic hyperactivity. *Ann Intern Med* 1983;98:155-9.
- Sutcliffe N, Inanc M, Speight P, Isenberg D. Predictors of lymph

**TABLA 10. Asociación de las principales alteraciones analíticas con manifestaciones clínicas e inmunológicas del SS primario. Resultados del estudio estadístico multivariado en 380 pacientes<sup>5</sup>**

	Asociación con manifestaciones clínicas	Asociación con pruebas inmunológicas
Anemia	SNP	ANA+
Leucopenia	—	Ro+, FR+
Linfopenia	—	La+
Plaquetopenia	Afección renal	La+
VSG > 50	—	La+, Ro+
Hipergammaglobulinemia	—	Ro+, FR+
Banda monoclonal	Afección pulmonar	Crioglobulinas+

SNP: sistema nervioso periférico.

- homa development in primary Sjögren's syndrome. *Sem Arthritis Rheum* 1998;28:80-7.
- Skopouli F, Dafni U, Ionnidis J, Moutsopoulos HM. Clinical evolution, and morbidity and mortality of Primary Sjögren's syndrome. *Sem Arthritis Rheum* 2000;29:296-304.
  - Katayama I. Clinical analysis of recurrent hypergammaglobulinemic purpura associated with Sjögren's syndrome. *J Dermatol* 1995;22:186-90.
  - Malaviya AN, Kaushik P, Budhiraja S, al-Mutairi M, Nampoory MR, Hussein A, et al. Hypergammaglobulinemic purpura of Waldenström: report of 3 cases with a short review. *Clin Exp Rheumatol* 2000;18:518-22.
  - Davidson BKS, Kelly CA, Griffiths ID. Primary Sjögren's syndrome in the North East of England: a long-term follow-up study. *Rheumatology* 1999;38:245-53.
  - Markus HM, Veldhoven CH, Swaak AJ, Smeenk RT. The clinical significance of the detection of anti-Ro/SS-A and anti-La/SS-B autoantibodies using purified recombinant proteins in primary Sjögren's syndrome. *Rheumatol Int* 1993;13:147-50.
  - Amman AJ, Hong R. Selective IgA deficiency: presentation of 30 cases and a review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 1971;50:226-36.
  - Rodríguez-Cuartero A, Ceballos A, Gómez del Cerro. Síndrome de Sjögren primario y deficiencia de IgA [Letter]. *Rev Clin Esp* 1991;198:299-300.
  - Pérez Peña F, Martínez P, Sánchez A, Mateos Sánchez A, López Alonso G. Deficiencia selectiva de IgA. *Rev Clin Esp* 1978;148:521-23.
  - Steuer A, McCrea DJ, Colaco CB. Primary Sjögren's syndrome, ulcerative colitis and selective IgA deficiency. *Postgrad Med J* 1996;72:499-500.
  - Wanchu A, Bamberg P, Sud A, Chawla Y, Vaiphei K, Deadhar SD. Autoimmune hepatitis in a patient with primary Sjögren's syndrome and selective IgA deficiency. *Trop Gastroenterol* 1998;19:62-3.
  - Montecucco C, Cherie-Ligniere EL, Rosso R, Longhi M, Ricardi A. Sjögren-like syndrome in kappa chain deficiency. *Arthritis Rheum* 1986;29:1532-3.
  - Eriksson P, Almroth G, Denneberg T, Lindstrom FD. IgG2 Deficiency in primary Sjögren's syndrome and Hypergammaglobulinemic Purpura. *Clin Immunol Immunopathol* 1994;70:60-65.
  - Matter L, Wilhelm J, Angehrn W. Selective antibody deficiency and recurrent pneumococcal bacteremia in a patient with Sjögren's syndrome. *Hyperimmunoglobulinemia G*, and deficiencies of IgG2 and IgG4. *N Engl J Med* 1985;312:1039-42.
  - Pertovaara M, Korpela M, Uusitalo H, Pukander J, Miettinen A, Helin H, et al. Clinical follow up study of 87 patients with sicca symptoms (dryness of eyes or mouth, or both). *Ann Rheum Dis* 1999;58:423-7.
  - Youinou P, Fauquet P, Pennec YL, Bendaoud B, Katsikis P, Le Goff P. Raised C-reactive protein response in rheumatoid arthritis patients with secondary Sjögren's syndrome. *Rheumatol Int* 1990;10:39-41.

- Michalsky J, Daniels T, Talal N, Grey HM.  $\beta$ 2 microglobulin and lymphocytic infiltration in Sjögren's syndrome. *N Engl J Med* 1975;293:1228-31.
- Lahdensuo A, Korpela M. Pulmonary findings in patients with primary Sjögren's syndrome. *Chest* 1995;102:316-9.
- Hatron PY, Wallaert B, Gosset D, Tonnel AB, Gosselin B, Voisin C, et al. Subclinical lung inflammation in primary Sjögren's syndrome. Relationship between bronchoalveolar lavage cellular analysis findings and characteristics of the disease. *Arthritis Rheum* 1987;30:1226-31.
- Pertovaara M, Korpela M, Kouri T, Pasternack A. The occurrence of renal involvement in primary Sjögren's syndrome: a study of 78 patients. *Rheumatology* 1999;38:1113-20.
- Ramakrishna R, Kchaudhuri, Sturges A, Manoharan A. Haematological manifestations of primary Sjögren's syndrome: a clinicopathological study. *QJM* 1992;84:547-54.
- Schattner A, Friedman J, Klepfish A, Berrebi A. Immune cytopenias as the presenting finding in primary Sjögren's syndrome. *Q J Med* 2000;93:825-9.
- Ramos-Casals M, García-Carrasco M, Jiménez S, Cervera R, Font J. Síndrome de Sjögren. *Med Integral* 1997;29:261-72.
- Boling EP, Wen J, Reveille J, Bias WB, Chused TM, Arnett FC. Primary Sjögren's syndrome and autoimmune hemolytic anemia in sisters. *Am J Med* 1983;74:1066-71.
- Schattner A, Shtalrid M, Berrebi A. Autoimmune hemolytic anemia preceding Sjögren's syndrome. *J Rheumatol* 1983;10:482-4.
- Montane de la Roque P, Arlet P, Chartier JP, Cornu JJ, Juchet H, Ollier S, et al. Autoimmune hemolytic anemia disclosing primary Gougerot-Sjögren syndrome. *Rev Med Interne* 1993;14:133-4.
- Usui K, Anzai C, Sano K. Primary Sjögren's syndrome with pulmonary hypertension. *Nihon Koyuki Gakkai Zasshi* 1998;36:478-81.
- Ramos-Casals M, Cervera R, García-Carrasco M, Vidal J, Trejo O, Jiménez S, et al. Cytopenia and past human parvovirus B19 infection in patients with primary Sjögren's syndrome. *Sem Arthritis Rheum* 2000;29:373-8.
- Ozawa K, Kurtzman G, Young N. Replication of the B19 parvovirus in human bone marrow cell culture. *Science* 1986;233:883-6.
- Chudwin D, Daniels T, Wara D, Amman AJ, Barrett DJ, Whitcher JP, et al. Spectrum of Sjögren's syndrome in children. *J Pediatr* 1981;98:213-7.
- Pedro-Botet J, Coll J, Tomás S, Soriano JC, Gutiérrez-Cebollada J. Primary Sjögren's syndrome associated with chronic atrophic gastritis and pernicious anemia. *J Clin Gastroenterol* 1993;16:146-8.
- Wegelius O, Fyhrquist F, Adner P-L. Sjögren's syndrome associated with vitamin B12 deficiency. *Acta Rheum Scand* 1970;16:184-90.
- Williamson J, Paterson RW, McGavin DD, Greig WR, Whaley K. Sjögren's syndrome in relation to pernicious anaemia and idiopathic Addison's disease. *Br J Ophthalmol* 1970;54:31-6.
- Ramos-Casals M, García-Carrasco M, Rosas JC, Anaya JM. Autoanticuerpos en el síndrome de Sjögren primario. En: Font J, García-Carrasco M, Ramos-Casals M, Cervera R, Ingelmo M, editores. *Autoanticuerpos en la práctica clínica*. Barcelona: Masson. 2001; p. 101-20.
- Fye KH, Daniels TE, Zulman J, Michalsky JP, Jaffre R, Talal N. Aplastic anemia and lymphoma in Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum* 1980;23:1321-5.
- Yoshida H, Wakashin M, Okuda K. Successful treatment of aplastic anemia associated with chronic thyroiditis and Sjögren's syndrome. *J Rheumatol*. 1986;13:1189-90.
- Quiquandon I, Morel P, Lai J, Bauters F, Dresch G, Gluckman E, et al. Primary Sjögren's syndrome and aplastic anaemia. *Ann Rheum Dis* 1997;56:438-441.
- Giordano N, Senesi M, Battisti E, Mattii G, Palumbo F, Gennari C. Sjögren's syndrome and pure red cell aplasia. *Clin Exp Rheumatol* 1996;14:344-5.
- Aoki A, Ohno S, Ueda A. Hematological abnormalities of primary Sjögren's syndrome. *Nihon Rinsho Meneki Gakkai Kaishi* 2000;23:124-8.
- Henrikson G, Manthorpe R, Bredberg A. Antibodies to CD4 in primary Sjögren's syndrome. *Rheumatology (Oxford)* 2000;39:142-7.

49. Starkebaum G, Dancy JT, Arend WP. Chronic neutropenia: possible association with Sjögren's syndrome. *J Rheumatol* 1981;8:679-84.
50. Yamato E, Fujioka Y, Masugi F, Nakamaru M, Tahara Y, Kurata Y, et al. Case report: autoimmune neutropenia with anti-neutrophil autoantibody associated with Sjögren's syndrome. *Am J Med Sci* 1990;300:102-3.
51. Goske J, Askari AD, Dickman E, Forman WB, Crum ED. Granulocytopenia with marked lymphocytosis manifesting Sjögren's syndrome. *Am J Hematol* 1980;9:435-7.
52. Petrasovicova V, Pavelka K Jr, Neuwirtova R, Korinkova P. Agranulocytosis in a patient with primary Sjögren's syndrome. *Clin Rheumatol* 1990;9:530-4.
53. Boros P, Odin JA, Chen J, Unkeless JC. Specificity and class distribution of Fcγ R-specific autoantibodies in patients with autoimmune disease. *J Immunol* 1994;152:302-6.
54. Lamour A, Le Corre R, Pennec YL, Cartron J, Youinou P. Heterogeneity of neutrophil antibodies in patients with primary Sjögren's syndrome. *Blood* 1995;86:3553-9.
55. Lamour A, Le Corre R, Soubrane C, Pennec YL, Youinou P. Anti-Fc gamma receptor autoantibodies is related to the clinical presentation of primary Sjögren's syndrome. *J Rheumatol* 1995;22:2241-5.
56. Sugai S, Tachinaba J, Shimizu S, Konda S. Thrombocytopenia in patients with Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum* 1989;32:234-5.
57. Haro T, Shimoike E, Horiuchi T, Maruyama T, Niho Y. Severe thrombocytopenia caused by digitoxin intoxication in a patient with heart failure associated with Sjögren's syndrome. *Jpn Circ J* 2000;64:309-11.
58. Ramos-Casals M, García-Carrasco M, Cervera R, Rosas J, Trejo O, De la Red G, et al. Hepatitis C virus infection mimicking Sjögren's syndrome. Clinical and immunologic description of 35 cases. *Medicine (Baltimore)* 2001;80:1-8.
59. Talal N, Moutsopoulos HM, Kassan SS, editors. Sjögren's syndrome, clinical and immunological aspects. Lymphoid malignancy and monoclonal proteins. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag, 1987; p. 129-36.
60. Sugai S, Shimizu S, Tachibana J, Sawada M, Hirose Y, Takiguchi T, et al. Monoclonal gammopathies in patients with Sjögren's syndrome. *Jpn J Med* 1988;27:2-9.
61. Tzioufas AG, Boumba DS, Skopouli FN, Moutsopoulos HM. Mixed monoclonal cryoglobulinemia and monoclonal rheumatoid factor cross-reactive idiotypes as predictive factors for the development of lymphoma in primary Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum* 1996;39:767-72.
62. Bett DCG. Gougerot's maladie tryssymptomatique avec cryoglobulinemia. *Proc R Soc Med* 1958;51:325.
63. 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;29:1098-103.
64. Vitali C, Tavoni A, Bombardieri S. La sindrome di Sjögren primitiva. *Reumatismo* 1987;39:64-9.
65. Invernizzi F, Galli M, Serino G, Monti G, Meroni PL, Granatier C, et al. Secondary and essential cryoglobulinemias. Frequency, nosological classification and long-term follow-up. *Acta Haematol* 1983;70:73-82.
66. Katsikis P, Youinou P, Galanopoulou V, Papadopoulos NM, Tzioufas AG, Moutsopoulos HM. Monoclonal process in primary Sjögren's syndrome and cross-reactive idiomotype associated with rheumatoid factor. *Clin Exp Immunol* 1990;48:167-85.
67. Shokri F, Mageed RA, Kitis GD, Katsikis P, Moutsopoulos HM, Jefferis R. Quantitation of cross reactive idiomotype positive rheumatoid factor produced in autoimmune rheumatic diseases: an indicator of clonality and B-cell proliferative mechanisms. *Clin Exp Immunol* 1991;85:20-7.
68. Moutsopoulos HM, Tzioufas AG, Bai MK, Papadopoulos NM, Papadimitrou CS. Association of serum IgMk monoclonicity in patients with Sjögren's syndrome with an increased proportion of k positive plasma cells infiltrating the labial minor salivary glands. *Ann Rheum Dis* 1990;49:929-31.
69. Moutsopoulos HM, Costello R, Drosos AA, Mavridis AK, Papadopoulos NM. Demonstration and identification of monoclonal proteins in the urine of patients with Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis* 1985;44:109-12.
70. Ramos-Casals M, Cervera R, Yagüe J, García-Carrasco M, Trejo O, Jiménez S, Morlá RM, Font J, Ingelmo M. Cryoglobulinemia in primary Sjögren's syndrome: prevalence and clinical characteristics in a series of 115 patients. *Sem Arthritis Rheum* 1998;28:200-5.
71. Talal N, Moutsopoulos HM, Kassan SS. Sjögren's syndrome. Clinical and immunological aspects. Berlin: Springer-Verlag, 1987.
72. Zinneman HH, Caperton E. Cryoglobulinemia in a patient with Sjögren's syndrome and factors of cryoprecipitation. *J Lab Clin Med* 1977;89:483-7.
73. Voulgarelis M, Dafni UG, Isenberg DA, Moutsopoulos HM. Malignant lymphoma in primary Sjögren's syndrome. A multicenter, retrospective, clinical study by the European Concerted Action on Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum* 1999;42:1765-72.
74. Valesini G, Priori R, Bavoillot D, Osborn J, Daniele MG, Del Papa N, et al. Differential risk of non-Hodgkin's lymphoma in Italian patients with primary Sjögren's syndrome. *J Rheumatol* 1997;24:2376-80.
75. Shin SS, Sheibani K, Fishleder A, Ben-Ezra J, Bailey A, Koo CH, et al. Monocytoid B-cell lymphoma in patients with Sjögren's syndrome: a clinicopathologic study of 13 patients. *Hum Pathol* 1991;22:422-30.
76. Royer B, Cazals-Hatem D, Sibilia J, Agbalika F, Cayuela JM, Soussi T. Lymphomas in patients with Sjögren's syndrome are marginal zone B-cell neoplasms, arise in diverse extranodal and nodal sites, and are not associated with viruses. *Blood* 1997;90:766-75.
77. Zulman J, Jaffe R, Talal N. Evidence that the malignant lymphoma of Sjögren's syndrome is a monoclonal B-cell neoplasm. *N Engl J Med* 1978;299:1215-20.
78. McCurley TL, Collins RD, Ball E, Collins RD. Nodal and extranodal lymphoproliferative disorders in Sjögren's syndrome: a clinical and immunopathologic study. *Hum Pathol* 1990;21:482-92.
79. Pertovaara M, Pukkala E, Laippala P, Miettinen A, Pasternack A. A longitudinal cohort study of Finnish patients with primary Sjögren's syndrome: clinical, immunological and epidemiological aspects. *Ann Rheum Dis* 2001;60:467-72.
80. Asherson RA, Muncey F, Pambakian H, Brostoff J, Hughes GR. Sjögren's syndrome and fibrosing alveolitis complicated by pulmonary lymphoma. *Ann Rheum Dis* 1987;46:701-5.
81. Biasi D, Caramaschi P, Ambrosetti A, Carletto A, Mocella S, Randon M, et al. Mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma of the salivary glands occurring in patients affected by Sjögren's syndrome: report of 6 cases. *Acta Haematol* 2001;105:83-8.
82. Caramaschi P, Biasi D, Carletto A, Ambrosetti A, Mocella S, Randon M. MALT lymphomas of the salivary glands. Review of the literature apropos of a case in a patient with hepatitis C virus infection. *Recenti Prog Med* 1999;90:585-91.
83. Coutant G, Algayres JP, Rapp C, Jean R, Desrame C, Bechade D, et al. Thyroid lymphoma and Gougerot-Sjögren syndrome. *Rev Med Interne* 1999;20:374-5.
84. Chehata S, Laatiri MA, Bouaouina N, Bouzouita K, Slimane K, Mokni M, Korbi S, et al. Gougerot-Sjögren syndrome disclosed by MALT lymphoma of the salivary glands. Report of 3 cases. *Ann Med Intern (Paris)* 2000;151:93-6.
85. Jaccard Y, Di Stefano R, Breaud P, Delacretaz F, Fontollet C, Pecoud A. Value of anti-Ro antibodies in 2 cases of Sjögren's disease with multisystem involvement. *Schweiz Med Wochenschr* 1989;119:84-7.
86. De Vita S, De Re V, Sansonno D, Sorrentino D, Corte RL, Pivetta B. Gastric mucosa as an additional extrahepatic localization of hepatitis C virus: viral detection in gastric low-grade lymphoma associated with autoimmune disease and in chronic gastritis. *Hepatology* 2000;31:182-9.
87. De Vita S, Boiocchi M, Sorrentino D, Carbone A, Avellini C, Dolcetti R, Marzotto A, et al. Characterization of prelymphomatous stages of B cell lymphoproliferation in Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum* 1997;40:318-31.
88. Diss TC, Peng H, Wotherspoon AC, Pan L, Speight PM, Isaacson PG. A single neoplastic clone in sequential biopsy specimens from a patient with primary gastric-mucosa-associated lymphoid-tissue lymphoma and Sjögren's syndrome. *N Engl J Med* 1993;329:172-

- 5.
89. Job-Deslandre C, Laoussadi S, Abelanet RA, Drouard F, Menkes CJ. Rheumatoid polyarthritis with Gougerot-Sjögren's syndrome, pulmonary pseudolymphoma and digestive lymphoma. Apropos of a case. *Ann Med Intern (Paris)* 1983;134:717-22.
90. Ferraccioli G, Damato R, De Vita S, Fanin R, Damiani D, Baccarani M. aematopoietic stem cell transplantation (HSCT) in a patient with Sjögren's syndrome and lung malt lymphoma cured lymphoma not the autoimmune disease. *Ann Rheum Dis* 2001;60:174-6.
91. Ferrer A, López-Guillermo A, Bosch F, Montoto S, Hernández-Bo-luda JC, Camos M, Miquel R, et al. Non-gastric mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) lymphomas: analysis of 14 patients. *Med Clin (Barc)* 1999;112:577-80.
92. Fukumoto Y, Hosoi H, Kawakita A, Yamamoto S, Akioka S, Hibi S, et al. Sjögren's syndrome with MALT (mucosa-associated lymphoid tissue) lymphoma in a 13-year-old girl: a case report. *Nihon Rinsho Meneki Gakkai Kaishi*. 2000; 23:49-56.
93. Gannot G, Lancaster HE, Fox PC. Clinical course of primary Sjögren's syndrome: salivary, oral, and serologic aspects. *J Rheumatol* 2000;27:1905-9.
94. Gentric A, Herve JP, Cledes J, Pennec Y, Leroy JP. Renal insufficiency as a manifestation of lymphoma with acquired hypocomplementemia and Gougerot-Sjögren syndrome. Apropos of a case. *Ann Med Intern (Paris)* 1997;138: 668-9.
95. Hansen LA, Prakash UB, Colby TV. Pulmonary lymphoma in Sjögren's syndrome. *Mayo Clin Proc* 1989;64:920-31.
96. Hayashi H, Uetake T, Onozawa Y, Okamura T, Ieki R, Sakamaki H, et al. A case of primary pulmonary lymphoma associated with Sjögren syndrome and IgM monoclonal gammopathy confirmed by DNA rearrangement. *Nihon Kyobu Shikkan Gakkai Zasshi* 1993;31:69-75.
97. Hernández JA, Olivé A, Ribera JM, Tena X, Cuxart A, Feliu E. Probability of the development of non-Hodgkin's lymphoma in primary Sjögren's syndrome. *Scand J Rheumatol* 1996;25:396-7.
98. Jeffers M, Crilly A, Kerr T, Richmond J, Madhok R Non-Hodgkin's lymphomas complicating Sjögren's syndrome: can Epstein Barr virus be implicated? *Scand J Rheumatol* 1997;26:180-3.
99. Jubert C, Cosnes A, Clerici T, Gaulard P, Andre P, Revuz J, et al. Sjögren's syndrome and cutaneous B cell lymphoma revealed by anetoderma. *Arthritis Rheum* 1993;36:133-4.
100. Kohno A, Kohriyama K, Arimori S. Breast cancer and B cell malignant lymphoma associated with Sjögren's syndrome –a case report and review of literature in Japan. *Ryumachi* 1990;30:39,388-93.
101. Kano S, Kobayashi H, Kiryu T, Kawaguchi S, Uwabe Y, Nagata N, et al. Spontaneous regression in a case of primary pulmonary lymphoma with Sjögren's syndrome. *Nihon Kyobu Shikkan Gakkai Zasshi* 1995;33:665-9.
102. Ko GT, Chow CC, Yeung VT, Chan H, Cockram CS. Hashimoto's thyroiditis, Sjögren's syndrome and orbital lymphoma. *Postgrad Med J* 1994;70:448-51.
103. Luppi M, Longo G, Ferrari MG, Ferrara L, Marasca R, Barozzi P, et al. Additional neoplasms and HCV infection in low-grade lymphoma of MALT type. *Br J Haematol* 1996;94:373-5.
104. Lichtenfeld JL, Kirschner RH, Wiernik PH. Familial Sjögren's syndrome with associated primary salivary gland lymphoma. *Am J Med* 1976;60:286-92.
105. Machet L, Machet MC, Huttenberger B, Goga D, Lefrancq T, Vaillant L. MALT lymphoma with parotid and gastric involvement during Gougerot-Sjögren syndrome. *Rev Stomatol Chir Maxillofac* 1998;98:375-7.
106. Mariette X, Koeger AC, Alcaix D, Raphael M, Langlois P, Denis P, et al. Primary Sjögren's syndrome complicated by gastric lymphoma. Study of Epstein-Barr viral DNA in the tumor. *Ann Med Intern (Paris)*. 1989;140:62-4.
107. Nagasaka T, Lai R, Harada T, Chen YY, Chen WG, Arber DA, et al. Coexisting thymic and gastric lymphomas of mucosa-associated lymphoid tissues in a patient with Sjögren syndrome. *Arch Pathol Lab Med* 2000;124:770-3.
108. Nakamura S, Koshikawa T, Kaba S, Tokoro Y, Suchi T, Kurita S. Imprint cytology of low-grade B-cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue arising in the thymus: a case report. *Diagn Cytopathol* 1993;9:665-7.
109. Ngan BY, Warnke RA, Wilson M, Takagi K, Cleary ML, Dorfman RF. Monocytoid B-cell lymphoma: a study of 36 cases. *Hum Pathol* 1991;22:409-21.
110. Nishimura M, Miyajima S, Okada N. Salivary gland MALT lymphoma associated with *Helicobacter pylori* infection in a patient with Sjögren's Syndrome. *J Dermatol* 2000;27:450-2.
111. Okabe S, Kuriyama Y, Kawanishi Y, Yahata N, Miyazawa K, Kimura Y, et al. MALT lymphoma originating in breast and uvula. *Leuk Lymphoma* 2001;41:461-3.
112. Olivé A, Bordes R. A 64-year-old woman with primary Sjögren syndrome and multiple bilateral pulmonary opacities. *Med Clin (Barc)* 1998;111:471-7.
113. Pantoja L, Ortiz de Saracho J, Galende J, García Sánchez S. Sjögren syndrome and a pulmonary mass: lymphoma or pseudolymphoma? *Rev Clin Esp* 1998;198:401-3.
114. Rosenstiel DB, Carroll WR, Listinsky CM. MALT lymphoma presenting as a cystic salivary gland mass. *Head Neck* 2001;23:254-8.
115. Seligman BR, Rosner F, Davenport J. Primary lymphosarcoma of the parotid gland. *Cancer* 1974;33:239-43.
116. Selva-O'Callaghan A, Rodríguez-Pardo D, Sánchez-Sitjes, Matas-Pericas L, Solans-Laqué R, Bosch-Gil TA, et al. Hepatitis C virus infection, Sjögren's syndrome, and non-Hodgkin's lymphoma. *Arthritis Rheum* 1999;42:2489-90.
117. Takagi N, Nakamura S, Yamamoto K, Kunishima K, Takagi I, Suyama M, et al. Malignant lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue arising in the thymus of a patient with Sjögren's syndrome. A morphologic, phenotypic, and genotypic study. *Cancer* 1992;69:1347-55.
118. Walters MT, Stevenson FK, Herbert A, Cawley MI, Smith JL. Urinary monoclonal free light chains in primary Sjögren's syndrome: an aid to the diagnosis of malignant lymphoma. *Ann Rheum Dis* 1986;45:210-9.
119. Yamasaki S, Matsushita H, Tanimura S, Nakatani T, Hara S, Endo Y, et al. B-cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue of the thymus: a report of two cases with a background of Sjögren's syndrome and monoclonal gammopathy. *Hum Pathol* 1998;29:1021-4.
120. Yoshimura M, Koizumi K, Satani K, Kakizaki D, Kawanishi Y, Ohyashiki K, et al. Gallium-67 scintigraphic findings in a patient with breast lymphoma complicated with Sjögren syndrome. *Ann Nucl Med* 2000;14:141,227-9.
121. Zufferey P, Meyer OC, Grossin M, Kahn MF. Primary Sjögren's syndrome (SS) and malignant lymphoma. A retrospective cohort study of 55 patients with SS. *Scand J Rheumatol* 1995;24:342-5.
122. Cacoub P, Ginsburg C, Tazi Z, Beaufils H, Charlotte F, Davi F et al. Sjögren's syndrome with acute renal failure caused by renal pseudolymphoma. *Am J Kidney Dis* 1996;28:762-6.
123. Chazeraïn P, Meyer O, Kaplan G, Brissaud P, Delmer A, Zufferey P et al. Lymphomas of the ocular adnexa in Gougerot-Sjögren syndrome. Apropos of 4 cases. *Ann Med Intern (Paris)* 1995;146:223-5.
124. Talal N, Bunim JJ. Development of malignant lymphoma in the course of Sjögren's syndrome. *Am J Med* 1964;36:529-40.
125. Whaley K, Webb J, McAvoy BA, Hughes GR, Lee P, MacSween RN, et al. Sjögren's syndrome. II. Clinical associations and immunological phenomena. *Q J Med* 1973;42:513-48.
126. Kassan SS, Thomas TL, Moutsopoulos HM, Hoover R, Kimberly RP, Budman DR, Costa J, et al. Increased risk of lymphoma in sicca syndrome. *Ann Intern Med* 1978;89:888-92.
127. Kelly CA, Foster H, Pal B, Gardiner P, Malcom AJ, Charles P, et al. Primary Sjögren's syndrome in north east England: a longitudinal study. *Br J Rheumatol* 1991;30:437-42.
128. Pariente D, Anaya JM, Combe B, Jorgensen C, Emberger JM, Rossi JF, et al. Non-Hodgkin's lymphoma associated with primary Sjögren's syndrome. *Eur J Med* 1992;1:337-42.
129. Pavdilis NA, Drosos AA, Papadimitriou C, Talal N, Moutsopoulos HM. Lymphoma in Sjögren's syndrome. *Med Pediatr Oncol* 1992;20:279-83.
130. Kruize AA, Hené RJ, Van der Heide A, Bodeutsch C, De Wilde PC, Van Bijsterveld OP. Long-term follow-up of patients with Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum* 1996;39: 297-303.
131. Cummings NA, Schall GL, Asofski R. Sjögren's syndrome. *New*



- aspects of research, diagnosis and therapy. *Ann Intern Med* 1971;75:937.
132. Strand V, Talal N. Advances in the diagnosis and concept of Sjögren's syndrome (autoimmune exocrinopathy). *Bull Rheum Dis* 1980;30:1046-52.
133. Manoussakis MN, Papadopoulos GK, Drosos AA, Moutsopoulos HM. Soluble interleukin-2 receptor molecules in the serum of patients with autoimmune diseases. *Clin Immunol Immunopathol* 1989;50:321-32.
134. García-Carrasco M, Ramos-Casals M, Cervera R, Font J. Síndrome de Sjögren primario y linfoproliferación. *Med Clin (Barc)* 2000;114:740-6.