



UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA

Características clínicas, inmunológicas y radiológicas de una serie de casos de pacientes con síndrome de Sjogren con compromiso del sistema nervioso central.

Huberth Fernando Vela Lozada

Universidad Nacional de Colombia

Facultad de Medicina

Departamento de medicina interna

Bogotá, Colombia

2016

Características clínicas, inmunológicas y radiológicas de una serie de casos de pacientes con síndrome de Sjogren con compromiso del sistema nervioso central.

Huberth Fernando Vela Lozada

Trabajo de investigación presentado como requisito parcial para optar al título de:
Especialista en Reumatología

Director:

Médico especialista en Medicina interna y reumatología; Federico Rondón

Codirector:

Médico especialista en Medicina interna y reumatología; Antonio Iglesias

Universidad Nacional de Colombia

Facultad de Medicina

Departamento de medicina interna

Bogotá, Colombia

2016

*A mi compañera incondicional e inmejorable
Carolina, gracias por cada palabra y gesto
de apoyo en los momentos difíciles, este es
tu triunfo.*

*“Intenta no volverte un hombre de éxito,
intenta volverte un hombre de valor”*

Albert Einstein

Agradecimientos

Especial agradecimiento a los pacientes que permitieron dar a conocer su condición médica como fomento al conocimiento, a mis directores de tesis por sus consejos académicos y de la vida y a Julián Beltrán por su valiosa colaboración en la interpretación de las imágenes radiológicas.

Resumen

El Síndrome de Sjögren (SS), fue descrito por primera vez en 1892, es una enfermedad autoinmune crónica de las glándulas exocrinas que se caracterizan por la infiltración linfocítica focal y destrucción de estas glándulas, manifestada clínicamente como sequedad de los ojos, boca y otras membranas mucosas, es una enfermedad relativamente común (la segunda enfermedad autoinmune sistémica más frecuente después de la artritis reumatoide). La prevalencia de la población es de aproximadamente 0,5% a 3%, con una preponderancia femenina. Las complicaciones neurológicas han sido reportados entre 8% a 70% de los pacientes con SS, dependiendo del estudio. No hay consenso en cuanto a la prevalencia de afectación del sistema nervioso central (SNC) en el SS, y su fisiopatología también permanece desconocida. Presentamos diez casos de síndrome de Sjögren primario con compromiso del sistema nervioso central y con buena respuesta clínica después de la iniciación de la terapia inmunomoduladores con rituximab o ciclofosfamida.

Palabras clave: Síndrome de sjogren, compromiso neurológico, sistema nervioso central, manifestaciones extraglandulares, ciclofosfamida, rituximab.

Abstract

Sjögren's syndrome (SS), first described in 1892, is a chronic autoimmune disease of the exocrine glands characterized by focal lymphocytic infiltration and destruction of these glands manifested as dryness of the eyes, mouth, and other mucous membranes. SS is a relatively common disease (the second most frequent systemic disease after rheumatoid arthritis). The population prevalence is about 0.5% to 3%, with a female preponderance. Neurologic complications have been reported in 8% to 70% of SS patients, depending on the study. There is no consensus regarding the prevalence of central nervous system (CNS) involvement in SS, the etiology of CNS involvement is not well understood. We report ten cases of primary Sjogren's syndrome with central nervous system and with good clinical response after initiation of immunomodulators therapy with rituximab and cyclophosphamide.

Keywords: Primary Sjogren's syndrome, Neurological involvement, Central nervous system, Clinical findings, Extraglandular manifestations, rituximab, cyclophosphamide.

Contenido

	Pág.
Resumen y Abstract.....	IX
Lista de tablas	XIII
Lista de imágenes	XIV
Lista de abreviaturas	XVI
Introducción.....	1
1. Objetivo	3
2. Metodología.....	5
3. Resultados	7
4. Discusión.....	45
4.1 ASPECTOS HISTORICOS.....	45
4.2 Definición	46
4.3 Prevalencia e incidencia	46
4.4 Patogénesis.....	47
4.5 Genética	48
4.6 DIAGNOSTICO	48
4.6.1 AECG criterios.....	48
4.6.2 Criterios ACR	50
4.7 Clinimetria in SS	51
4.8 Manifestaciones extra glandulares	52
4.8.1 Compromiso neurológico.....	53
4.8.2 Compromiso pulmonar	53
4.8.3 Compromiso musculo esquelético.....	53
4.8.4 SS asociado a vasculitis.....	54
4.8.5 Compromiso sistema nervioso central.....	54
4.8.6 Espectro clínico del compromiso del SNC en SS.	55
4.8.7 Estudios relevantes de SS con afectacion del sistema nervioso central.....	57
4.8.8 Revision casos clinicos publicados en la literatura cientifica	57

5. Conclusiones y recomendaciones.....	59
5.1 Conclusiones.....	59
5.2 Recomendaciones.....	60
A.Anexo: Descripción de los casos clinicos	61

Lista de tablas

TABLA 3-1.....	8
TABLA 3-2.....	8
TABLA 3-3.....	9
TABLA 3-4.....	9
TABLA 3-5.....	10
TABLA 3-6.....	10

Lista de imágenes

	Pág
IMAGEN 3-1	11
IMAGEN 3-2	12
IMAGEN 3-3.....	13
IMAGEN 3-4.....	14
IMAGEN 3-5.....	15
IMAGEN 3-6.....	16
IMAGEN 3-7	17
IMAGEN 3-8.....	18
IMAGEN 3-9.....	19
IMAGEN 3-10.....	20
IMAGEN 3-11.....	21
IMAGEN 3-12.....	22
IMAGEN 3-13.....	23
IMAGEN 3-14.....	24
IMAGEN 3-15.....	25
IMAGEN 3-16.....	26
IMAGEN 3-17.....	27
IMAGEN 3-18.....	28
IMAGEN 3-19.....	29
IMAGEN 3-20.....	30
IMAGEN 3-21.....	31

IMAGEN 3-22.....	32
IMAGEN 3-23.....	33
IMAGEN 3-24.....	34
IMAGEN 3-25.....	35
IMAGEN 3-26.....	36
IMAGEN 3-27.....	37
IMAGEN 3-28.....	38
IMAGEN 3-29.....	39
IMAGEN 3-30.....	40
IMAGEN 3-31.....	41
IMAGEN 3-32.....	42
IMAGEN 3-33.....	43

Lista de abreviaturas

Abreviaturas

Abreviatura	Término
--------------------	----------------

<i>ANAS</i>	Anticuerpos anti-nucleares
<i>FR</i>	Factor reumatoide
<i>RM</i>	Resonancia nuclear
<i>SS</i>	Síndrome de sjogren
<i>HTLV</i>	Virus linfotopico humano

Introducción

El síndrome de Sjögren (SS), fue descrito por primera vez en 1892, es una enfermedad autoinmune crónica que afecta las glándulas exocrinas caracterizado por la infiltración linfocítica focal y posterior destrucción con pérdida de la función de estas glándulas, se manifiesta clínicamente como sensación de sequedad de los ojos, boca y otras membranas mucosas. El SS es una enfermedad relativamente común (segunda enfermedad sistémica autoinmune más frecuente después de la artritis reumatoide). La prevalencia en la población es de aproximadamente 0,5% a 3%, con una mayor afectación del género femenino. Las complicaciones neurológicas han sido reportados en 8% a 70% de los pacientes con SS, dependiendo del estudio. No hay consenso en cuanto a la prevalencia de afectación del sistema nervioso central (SNC) en el SS y su fisiopatología tampoco esta dilucidada

Ante el desconocimiento por parte del personal medico de las complicaciones extraglandulares del SS y el poco conocimiento sobre el impacto clinico de la intervencion medica con terapia inmunomoduladora, se realizo un estudio descriptivo que incluia las características clinicas, inmunologicas, radiologicas y la respuesta al tratamiento con inmunomoduladores tipo rituximab o ciclofosfamida de una serie de casos de sindrome de sjogren que cumplan criterios ACR y que adicionalmente presentaban compromiso del sistema nervioso central evidenciado por clinica y hallazgos radiologicos en la resonancia nuclear cerebral contrastada.

En total se incluyeron diez casos de sindrome de sjogren primario que cumplan criterios ACR y que presentaban compromiso del sistema nervioso central, asi mismo en cada uno de estos casos se descartaron diferentes entidades infecciosas, neoplasicas, vasculares y autoinmunes que pudieran presentar hallazgos clinicos y radiologicos similares.

Seis casos correspondían a mujeres con una edad promedio de 57,6 años y cuatro casos fueron hombres con una edad promedio de 32 años, el tiempo promedio entre la aparición de los síntomas secos y el primer síntoma neurológico fue igual entre hombres y mujeres, se presentaron una amplia variedad de síntomas clínicos neurológicos correlacionados con los hallazgos radiológicos.

El anticuerpo más frecuentemente positivo fue el Anti Ro encontrado en 9 de los 10 casos, seguido en frecuencia por el Anti La, FR y ANAS. El hallazgo radiológico más frecuente fueron las lesiones en sustancia blanca hiperintensas en T2 seguido por la atrofia cerebelosa en 2 casos, todos los pacientes presentaron un compromiso extrarticular adicional a la afectación del sistema nervioso central.

9 de los 10 pacientes recibieron tratamiento con terapia inmunomoduladora en 6 casos con rituximab a dosis de 375 mg/m² de superficie corporal semanal por 4 semanas y en 3 con ciclofosfamida a dosis de 0,5 g/m² de superficie corporal cada mes por 6 meses, no se presentaron complicaciones secundarias a la administración de la terapia inmunomoduladora, todos los pacientes tratados con rituximab presentaron estabilización de los síntomas o mejoría clínica o radiológica al igual que 2 de los pacientes tratados con ciclofosfamida.

El presente estudio descriptivo plantea algunas bases para futuros estudios clínicos donde evalúen la respuesta a la terapia inmunomoduladora en las complicaciones extraglandulares del SS específicamente en el compromiso del sistema nervioso central.

1. Objetivo

Describir las características clínicas, inmunológicas, radiológicas y la respuesta al tratamiento de una serie de 10 casos de síndrome de Sjögren primario que cumplían los criterios del ACR y que adicionalmente presentaban compromiso del sistema nervioso central evidenciado por los hallazgos clínicos y radiológico en resonancia magnética.

2. Metodología

Estudio descriptivo de una serie de 10 casos con síndrome de Sjögren primario con criterios diagnósticos ACR y que presentaban afectación del sistema nervioso central evidenciado por hallazgos clínicos y radiológico en resonancia magnética, tratados en diferentes centros médicos y hospitales en Bogotá Colombia por la unidad de Reumatología de la Universidad Nacional de Colombia entre los años 2012-2015.

3. Resultados

Se incluyeron diez casos de síndrome de Sjögren primario que cumplían criterios ACR y que presentaban compromiso del sistema nervioso central evidenciado por los hallazgos clínicos y radiológicos en resonancia magnética, las características demográficas se describen en la Tabla 3-1, en cada uno de los pacientes se descartaron otras etiologías como infecciones virales, bacterianas, micóticas, neoplasias, vasculares u otras entidades autoinmunes. Entre los pacientes masculinos la edad de la presentación fue significativamente menor frente a las mujeres, la media de tiempo entre el inicio de los síntomas secos y neurológicos fue similar entre hombres y mujeres.

La presencia de autoanticuerpos se describen en la Tabla 3-2, el auto anticuerpo más frecuentemente positivo fue el Anti Ro.

Se encontró una amplia variedad de hallazgos neurológicos que se describen en la Tabla 3-3. Entre los más frecuentes estuvieron la dismetría, los trastornos de la marcha y la ataxia.

Entre los hallazgos radiológicos en la RM predominaron anomalías de la sustancia blanca y del cerebelo y se describen en la Tabla 3-4.

De los diez pacientes que participan en el estudio, nueve aceptaron la terapia inmunomoduladora de estos, seis recibieron tratamiento con rituximab a dosis de 375 mg/m² de superficie corporal cada semana por 4 dosis y tres con ciclofosfamida a dosis de 0,5 g/m² de superficie corporal cada mes por 6 dosis, uno de estos pacientes, además recibió tratamiento concomitante con hidroxicloroquina, los pacientes que recibieron rituximab todos mostraron mejoría clínica definida como la estabilización o la desaparición de los síntomas neurológicos y/o radiológicos.

En los pacientes tratados con ciclofosfamida en dos se observó mejoría clínica en la progresión de la enfermedad y en el restante no se observó mejoría clínica (Tabla 3-5), un paciente no recibió tratamiento inmunomodulador presentando progresión de los síntomas neurológicos hasta la postración en cama y muerte secundaria. No se presentaron complicaciones inherentes a la aplicación o administración de la terapia inmunomoduladora.

Es importante destacar que todos los pacientes que participan en este estudio presentaban compromiso extraglandular de otros diferentes al sistema nervioso central, entre las que se encuentran: el sistema nervioso periférico, pulmones, hematológicos y articular (Tabla 3-6).

Tabla 3-1: Características demográficas

Características demográficas	
Mujeres	6
Hombres	4
Edad promedio mujeres	57,6 años (42-71)
Edad promedio hombres	32 años (25-42)

Tabla 3-2: Autoanticuerpos y características clínicas

Características clínicas y autoanticuerpos	
Tiempo promedio entre la aparición de los síntomas secos y los síntomas neurológicos en mujeres	28,3 meses (4 – 60)
Tiempo promedio entre la aparición de los síntomas secos y los síntomas neurológicos en hombres	29 meses (8 – 60)
Anti Ro positivo	9
Anti La positivo	8
Anticuerpos antinucleares positivos	7
Factor reumatoide positivo	7

Tabla 3-3: Síntomas neurológicos

Síntomas neurológicos	
Disminución de la agudeza visual	1
Diplopía	1
Cefalea con signos de alarma	4
Debilidad muscular en extremidades	3
Vértigo central	4
Ataxia	5
Dismetría	6
Diadococinesia	5
Trastorno de la marcha	6
Trastorno de la deglución	1
Disestesias	4
Deterioro de las funciones cognitivas	3
Lesión de la medula espinal	1
Incremento del polígono de sustentación	4
Falla respiratoria hipodinámica	1
Cambios de comportamiento	1
Dependencia actividades básicas	1

Tabla 3-4: Hallazgos en resonancia magnética.

Hallazgos en Resonancia Magnética	
Compromiso bulbo	1
Atrofia cerebelosa	2
Lesiones en sustancia blanca hipertensas en T2 e hipointensas en T1	6
Trombosis seno venoso	1
Mielitis transversa	1

Tabla 3-5: Compromiso extraglandular

Compromiso de otros sistemas	
Sistema nervioso periférico	7
Pulmonar	1
Hematológico	7
a. Gamapatia monoclonal	a. 3
b. Leucopenia	b. 4
	1
Articular	

Tabla 3-6: Tratamiento inmunomodulador y respuesta clínica.

Tratamiento y evolución	
Terapia inmunomoduladora	9
a. Ciclofosfamida	a. 3
b. Rituximab	b. 6
Mejoría clínica con rituximab	6
Mejoría clínica con ciclofosfamida	2
No respuesta clínica al rituximab	0
No respuesta clínica a la ciclofosfamida	1

Imágenes radiológicas en resonancia magnética.

Imagen 3-1: Resonancia magnética cerebral en T2 con lesión hiperintensa en región inferior de la medula



12 Características clínicas, inmunológicas y radiológicas de una serie de casos de pacientes con síndrome de Sjogren con compromiso del sistema nervioso central.

Imagen 3-2: Resonancia magnética cerebral T2, ligera acentuación de los surcos corticales de ambos hemisferios cerebelosos.

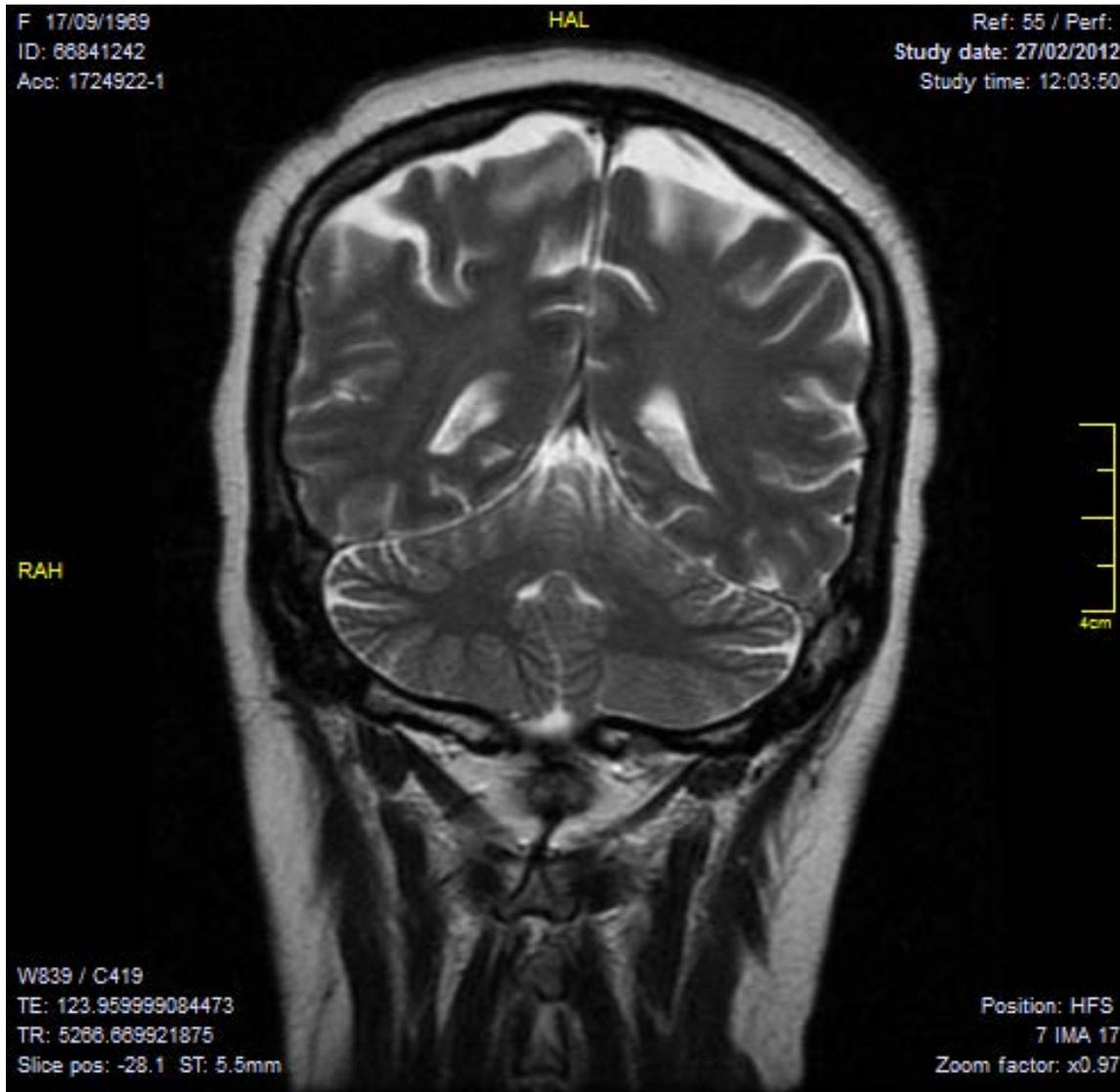


Imagen 3-3: Resonancia magnética cerebral en T2, se observa atrofia cerebelosa hemisferio izquierdo.

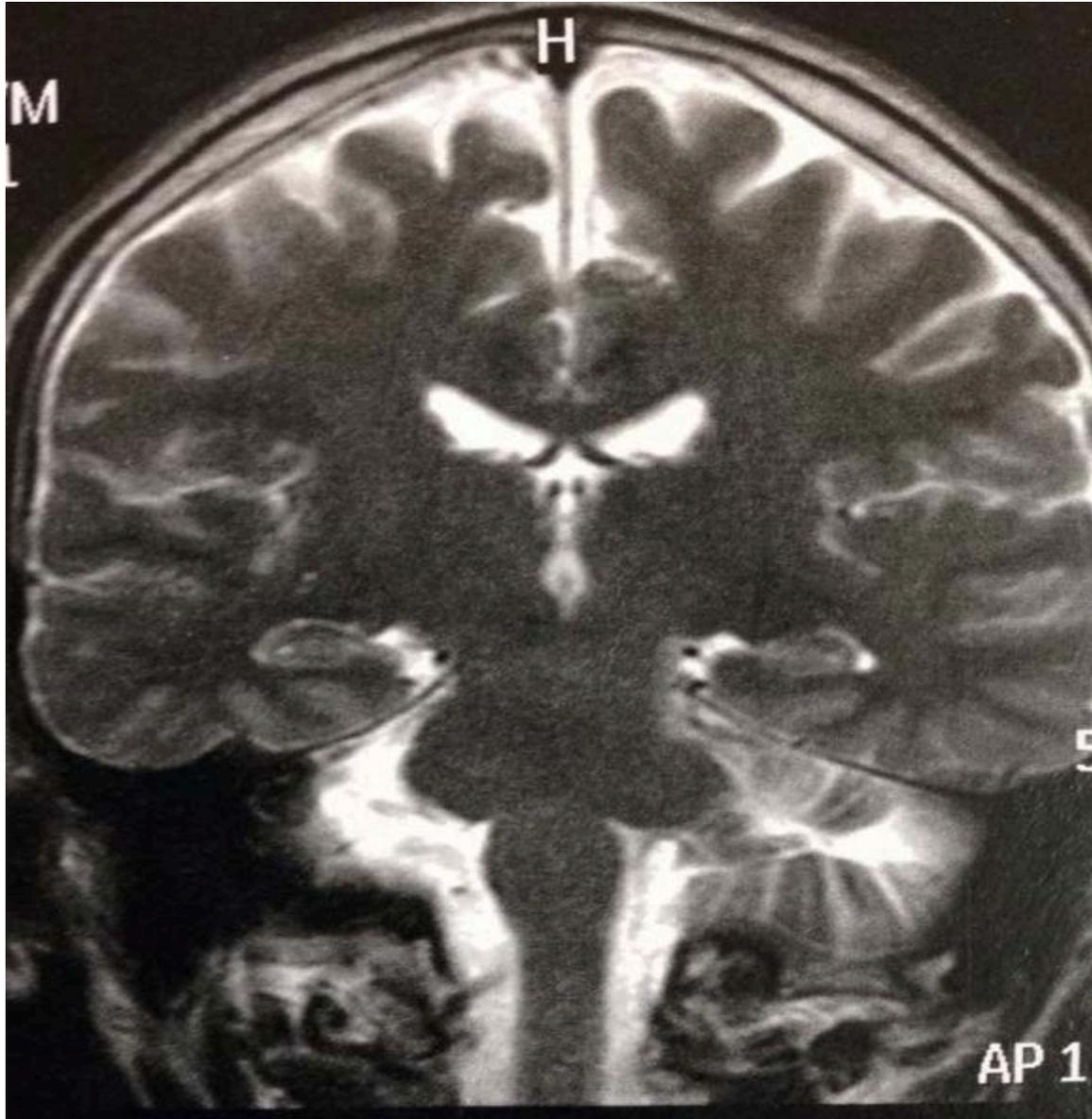


Imagen 3-4: Resonancia magnética en T2, se observa lesiones hiperintensas en T2 sin efecto de masa localizada en sustancia blanca profunda de hemisferios cerebrales de disposición simétrica.

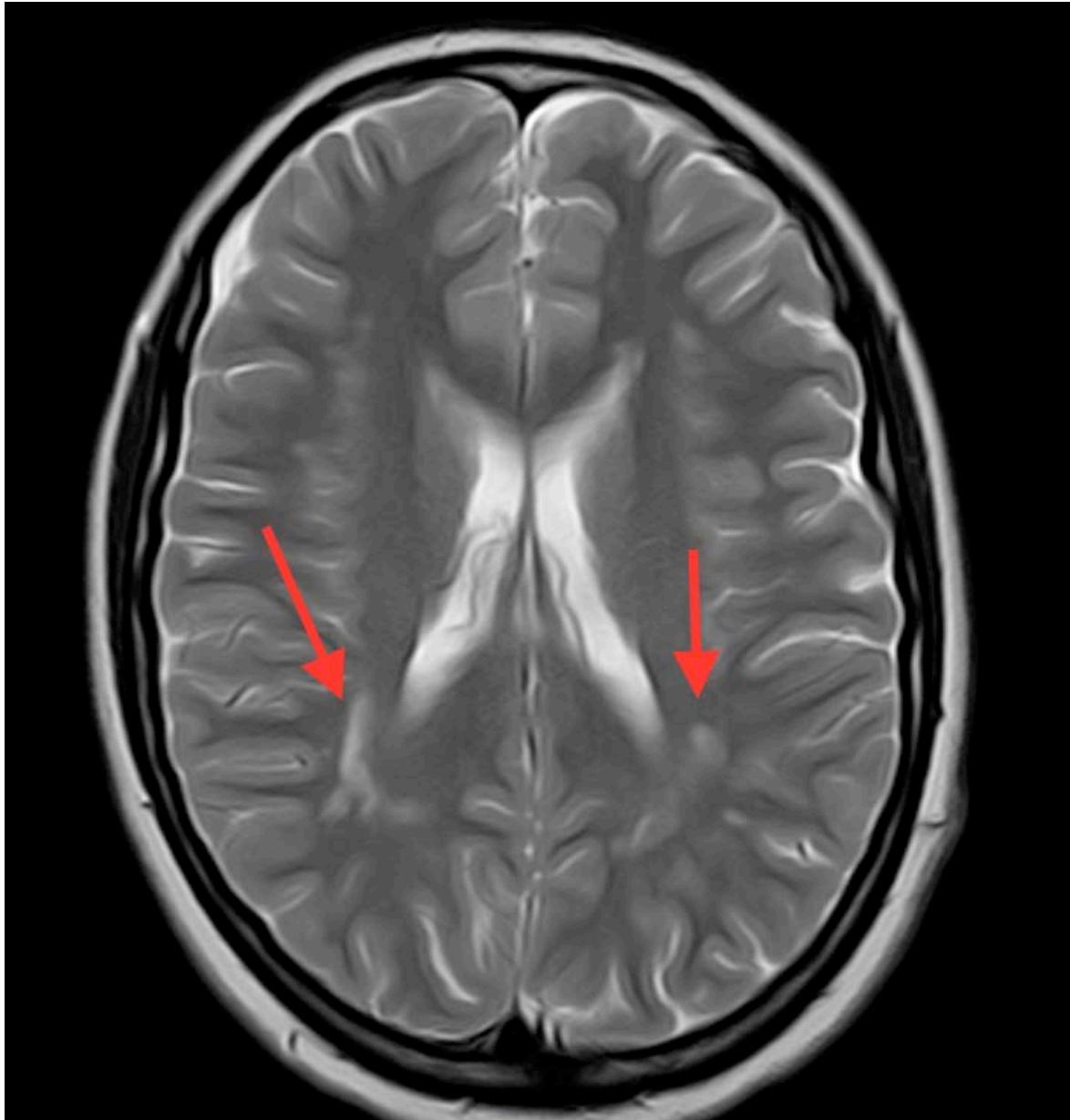


Imagen 3-5: Resonancia magnética en T2, se observa lesiones hiperintensas en T2 sin efecto de masa localizada en sustancia blanca profunda de hemisferios cerebrales de disposición simétrica.

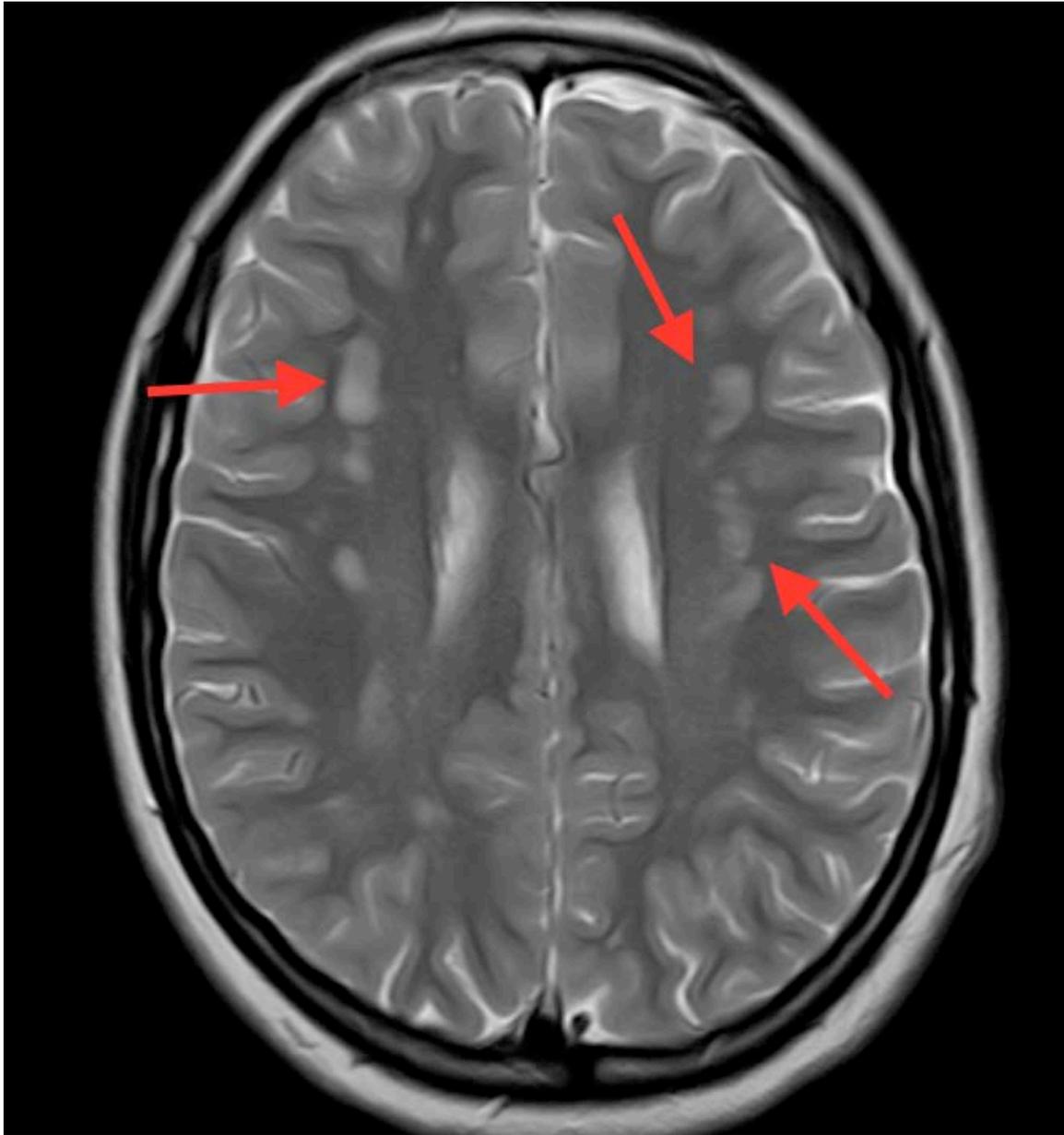


Imagen 3-6: Resonancia magnética en T2, se observa lesiones hiperintensas en T2 sin efecto de masa localizada en sustancia blanca profunda de hemisferios cerebrales de disposición simétrica.

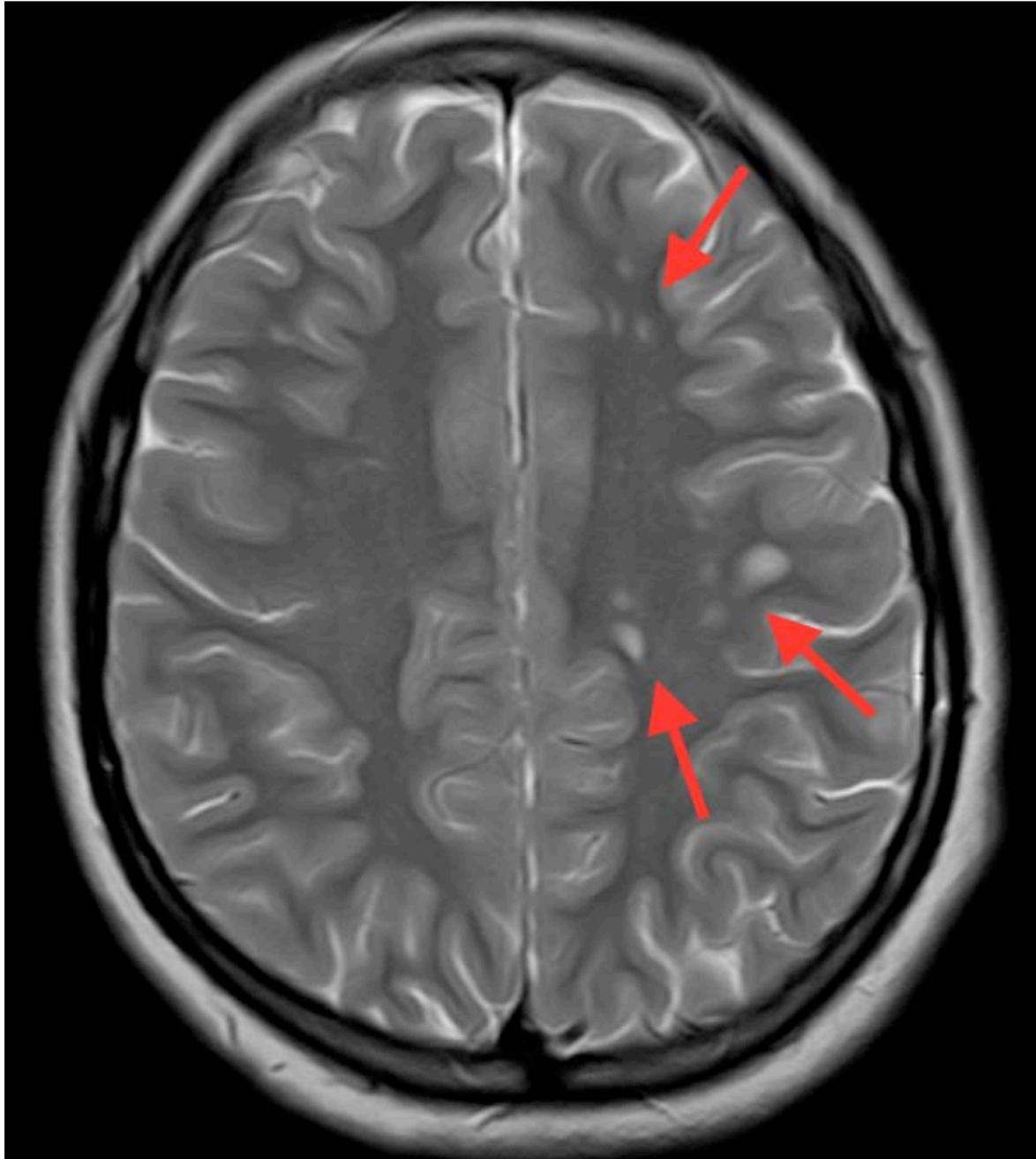


Imagen 3-7: Resonancia nuclear magnética imagen en T2 se observa atrofia de glándulas parótidas.



Imagen 3-8: Resonancia nuclear magnética imagen en T2 se observa atrofia de hemisferios cerebelosos.



Imagen 3-9: Resonancia magnética imagen en T2 donde se observan focos puntiformes de alta señal en sustancia blanca profunda, sin compromiso periventricular, simétricas.

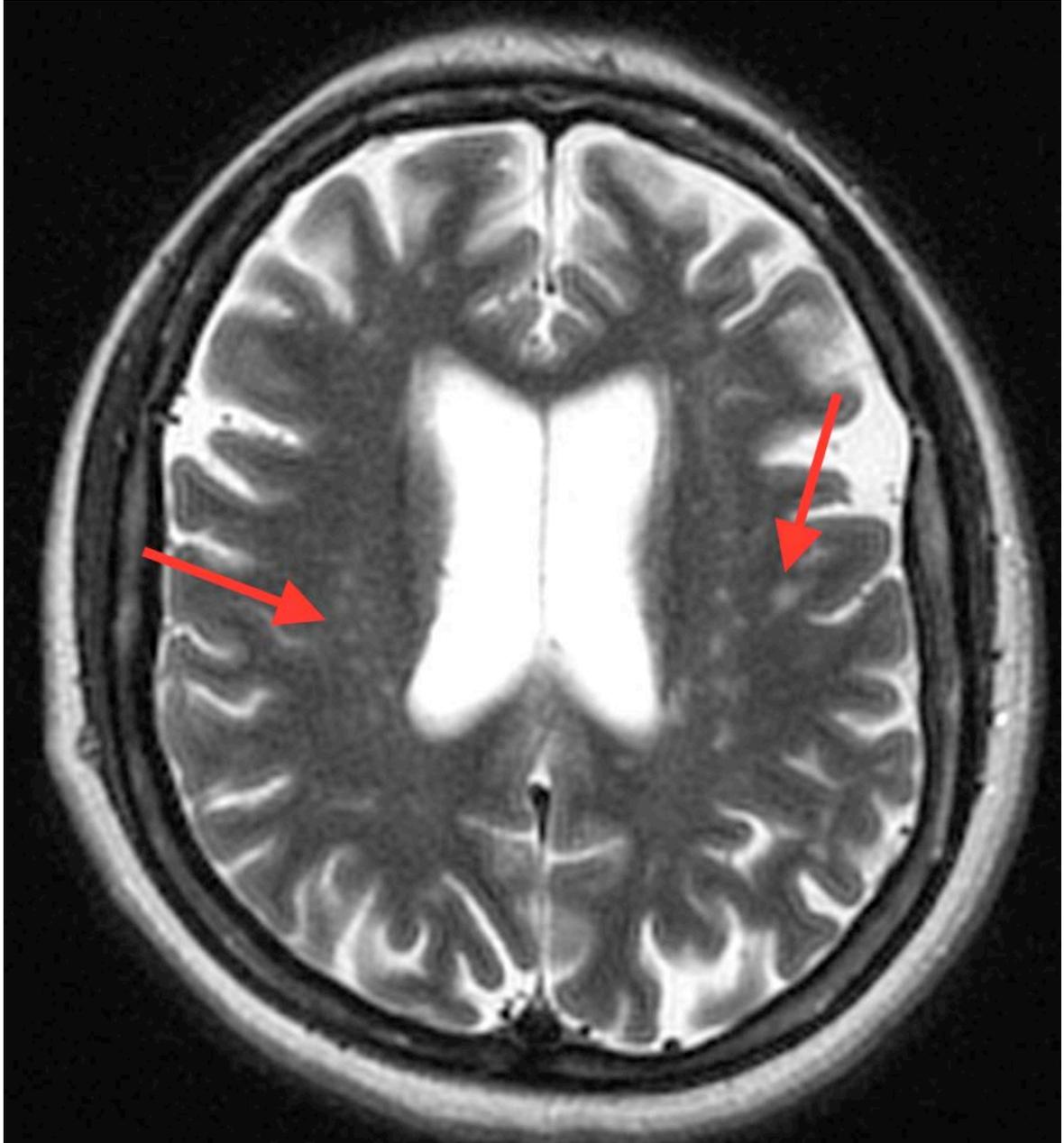


Imagen 3-10: Resonancia nuclear magnética imagen en T2 donde se observan focos puntiformes de alta señal en sustancia blanca profunda, sin compromiso periventricular, simétricas.

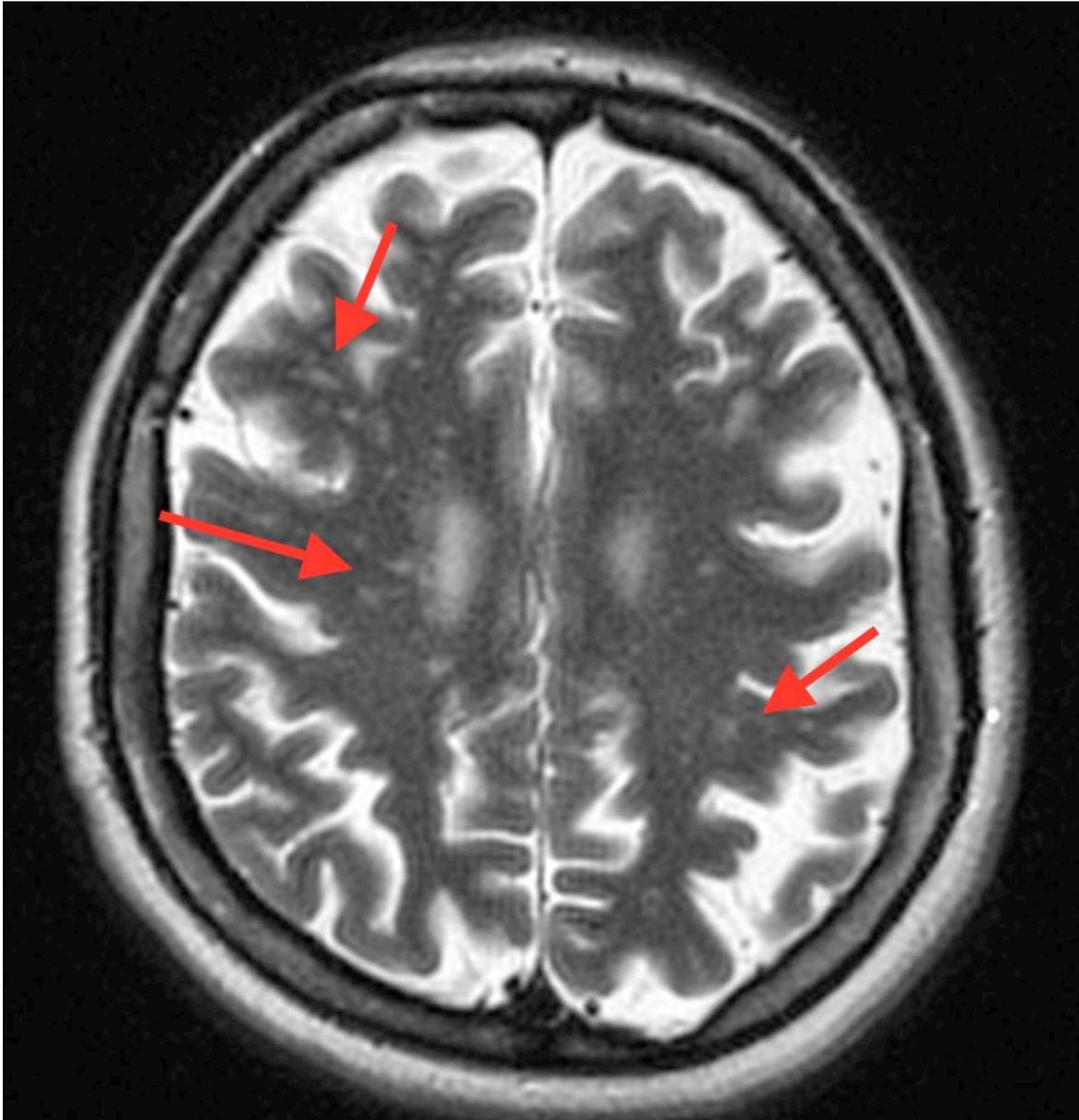


Imagen 3-11: Resonancia magnetica contrastada, flair, se observa lesiones con tendencia a la coalescencia en ambos hemisferios cerebrales de predominio izquierdo en sustancia blanca profunda, con zonas aisladas de extensión a región subcortical.

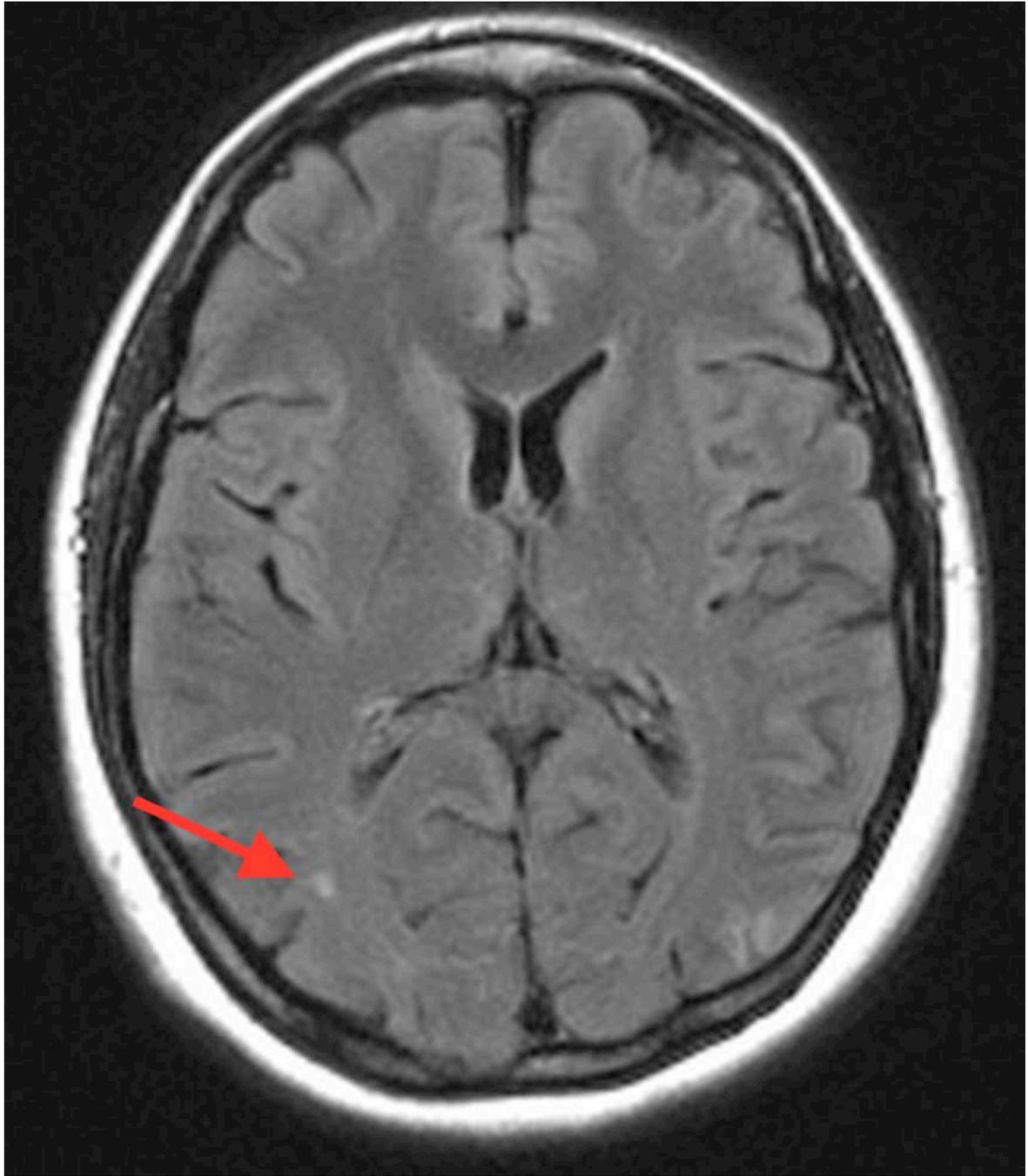


Imagen 3-12: Resonancia magnetica contrastada, flair, se observa lesiones con tendencia a la coalescencia en ambos hemisferios cerebrales de predominio izquierdo en sustancia blanca profunda, con zonas aisladas de extensión a región subcortical.

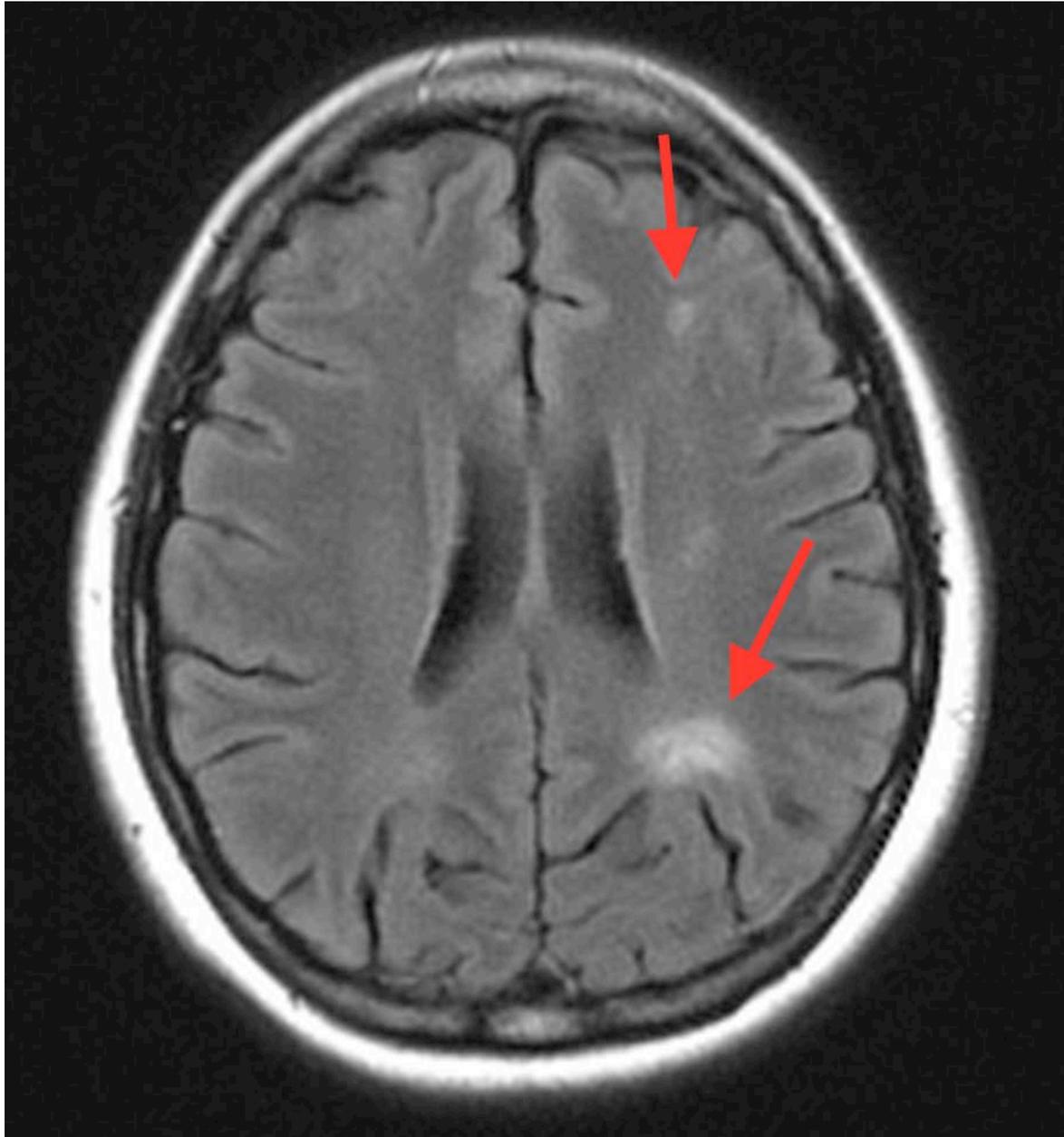


Imagen 3-13: Resonancia magnetica contrastada, flair, se observa lesiones con tendencia a la coalescencia en ambos hemisferios cerebrales de predominio izquierdo en sustancia blanca profunda, con zonas aisladas de extensión a región subcortical.

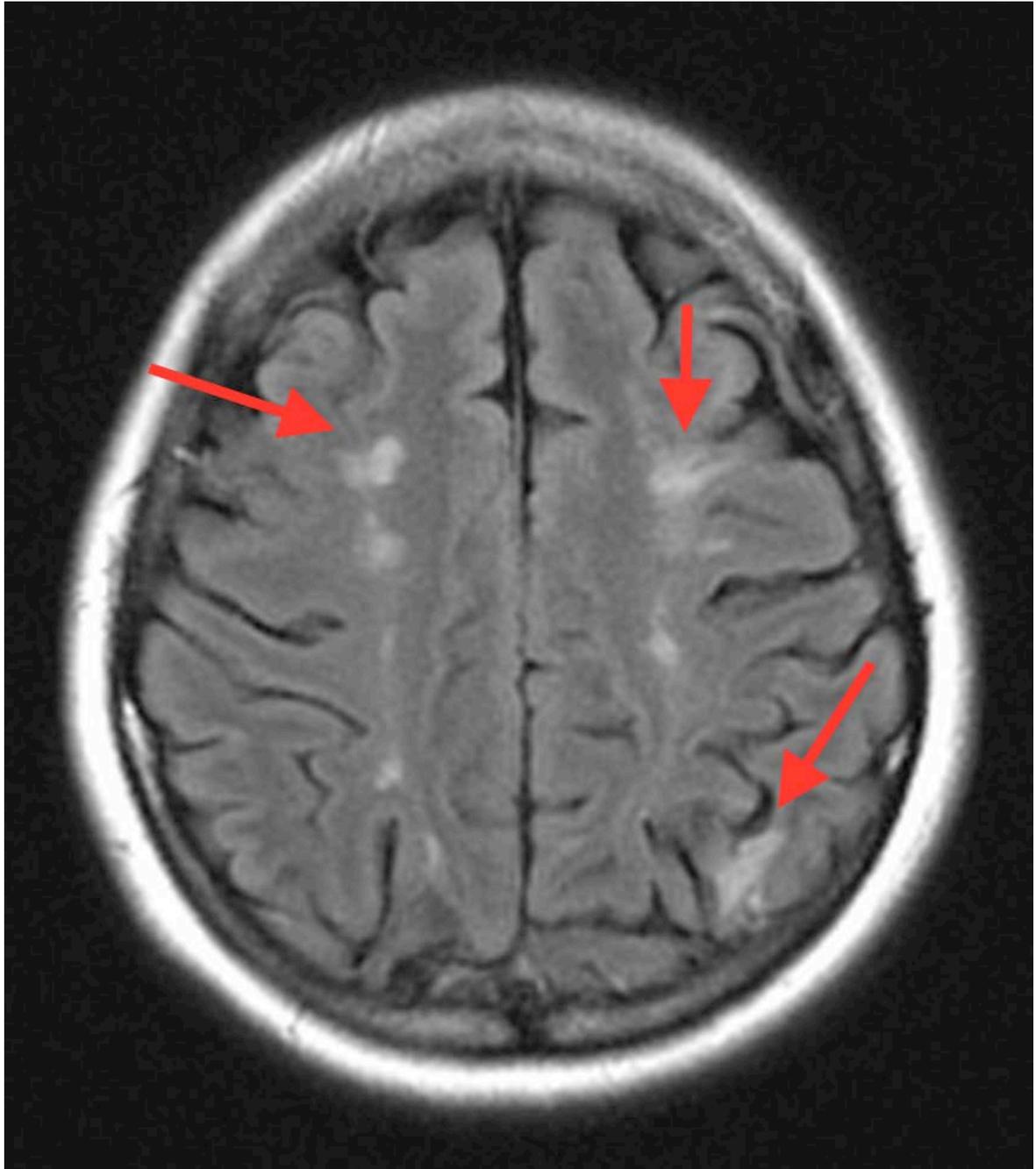


Imagen 3-14: Resonancia nuclear magentica contrastada T2, no se observa efecto de masa de las lesiones descritas en flair.

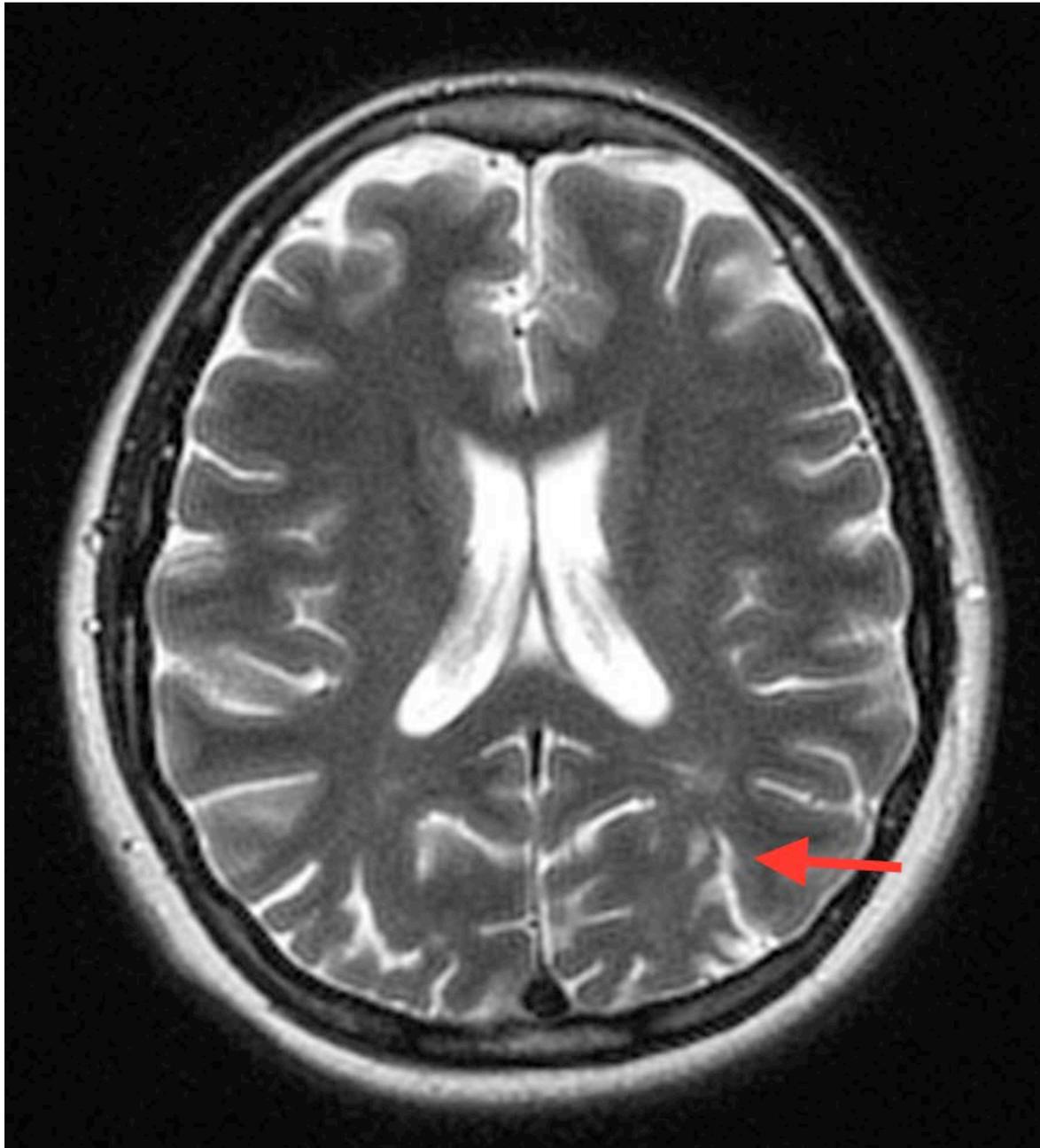


Imagen 3-15: Resonancia magnetica contrastada T2, lesiones con tendencia a la coalescencia en ambos hemisferios cerebrales de predominio izquierdo en sustancia blanca profunda, con zonas aisladas de extensión a región subcortical.

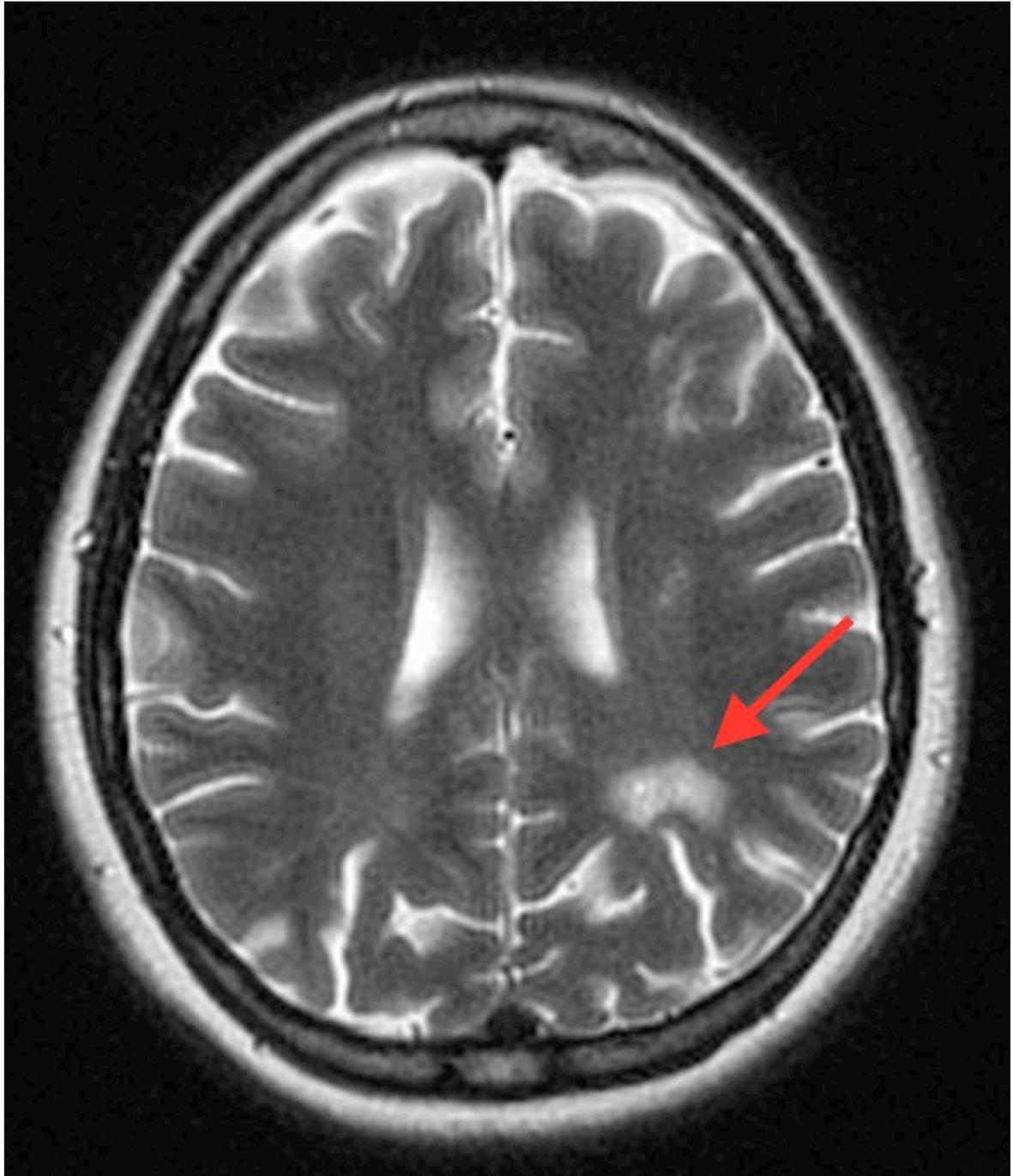


Imagen 3-16: Resonancia magnetica contrastada T2, lesiones con tendencia a la coalescencia en ambos hemisferios cerebrales de predominio izquierdo en sustancia blanca profunda, con zonas aisladas de extensión a región subcortical.

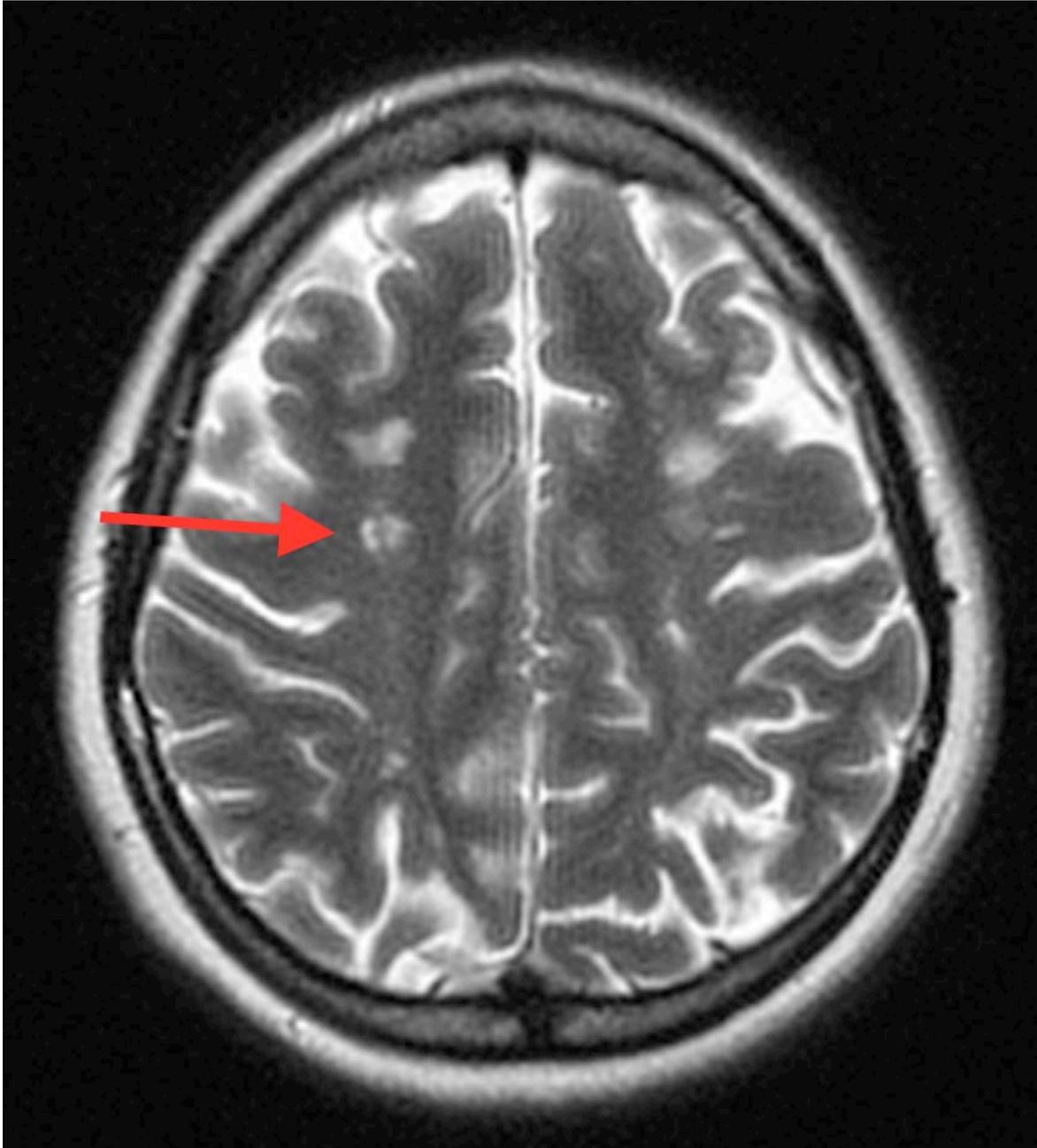


Imagen 3-17: Resonancia magnetica contrastada, estudio flair, corte sagital, escasas lesiones en sustancia blanca profunda en disposición lineal, en compartimentos supra e infra tentorial con compromiso del puente.

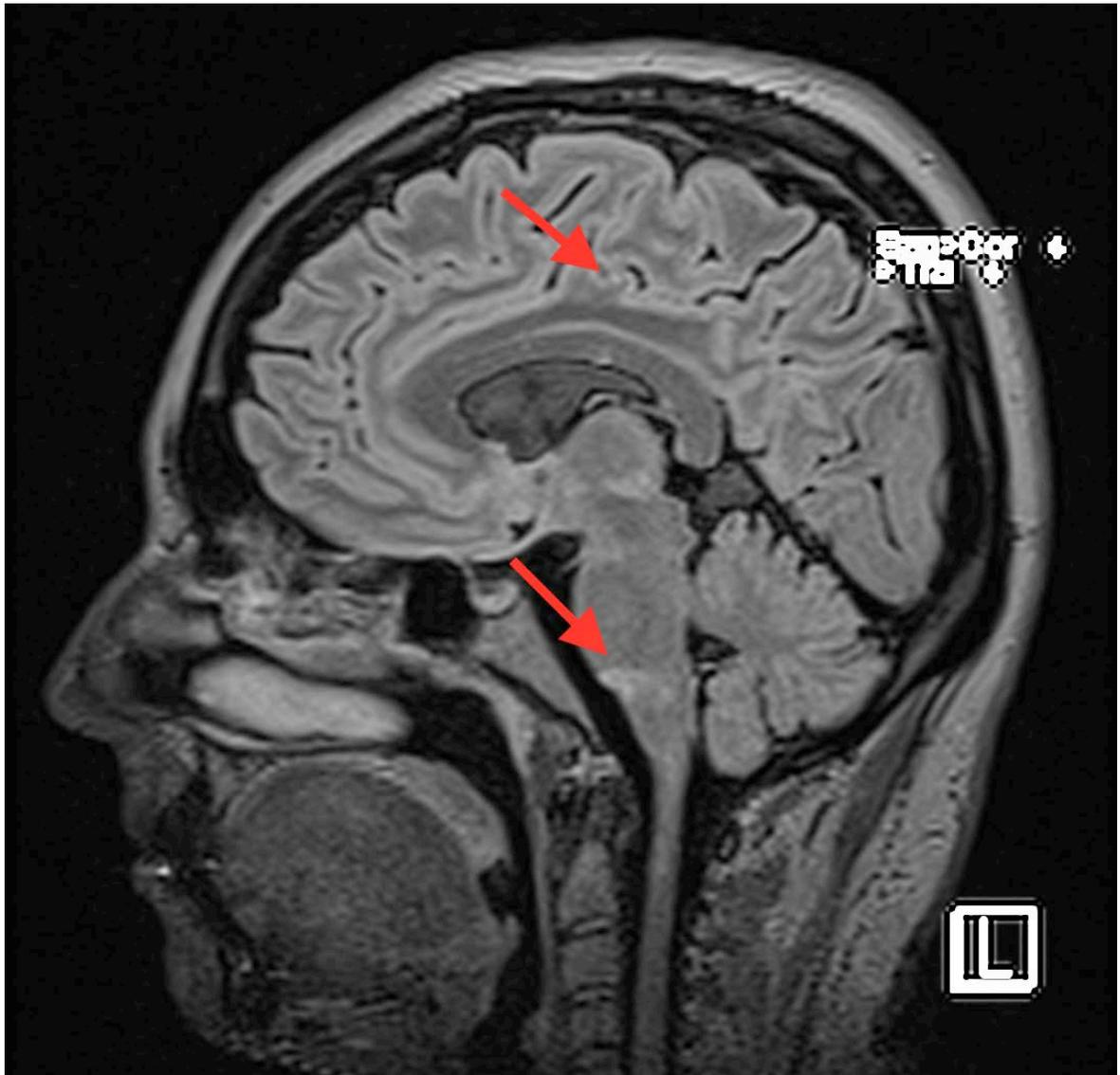


Imagen 3-18: Resonancia magnetica contrastada, estudio flair, corte sagital, escasas lesiones en sustancia blanca profunda en disposición lineal.



Imagen 3-19: Resonancia magnetica contrastada, flair, compromiso coalescente simétrico de sustancia blanca profunda de periatrinal sin compromiso de cuerpo calloso o periventricular.

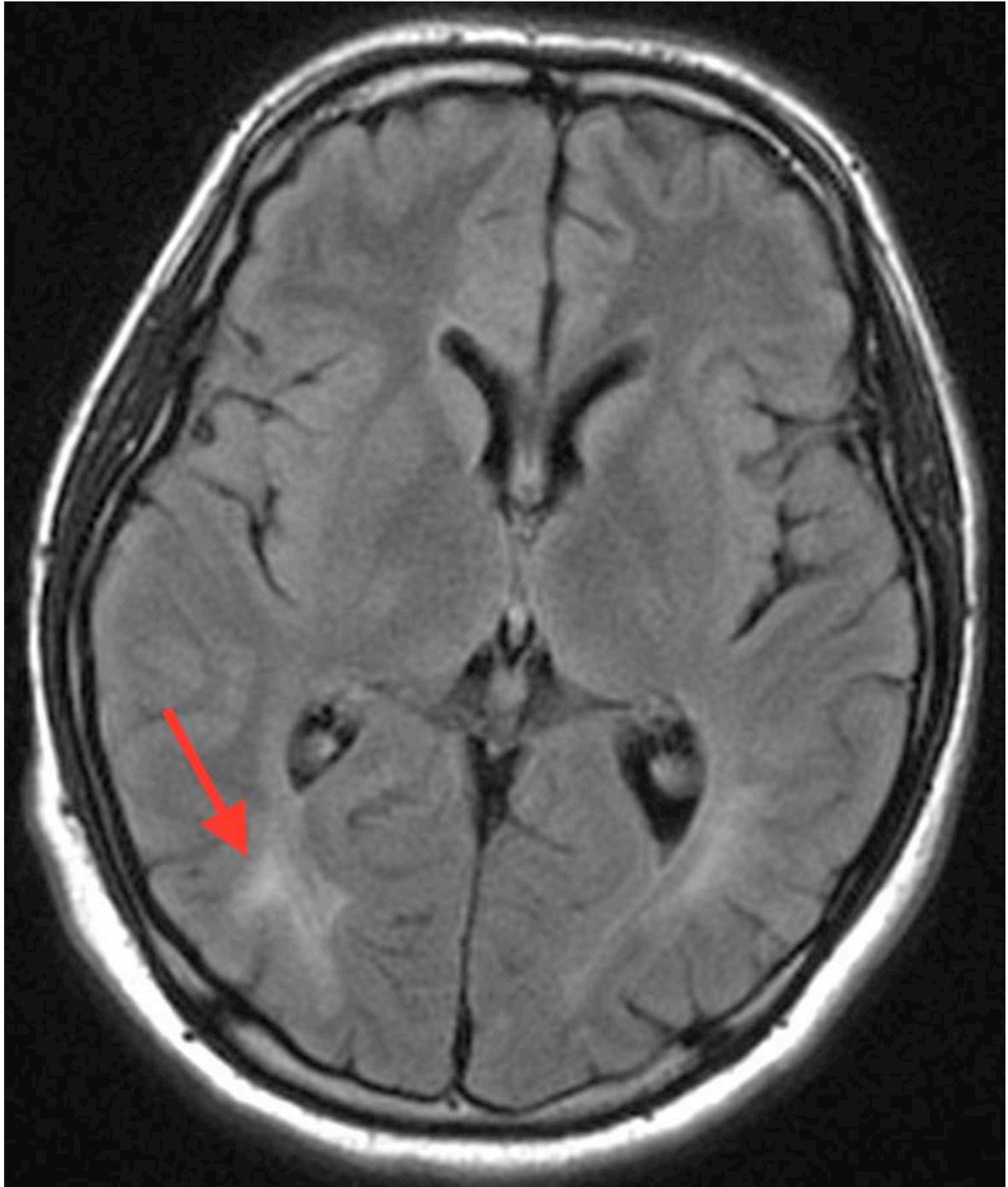


Imagen 3-20: Resonancia magnetica contrastada, flair, compromiso coalescente simétrico de sustancia blanca profunda de periatrinal y frontal sin compromiso de cuerpo caloso o periventricular.

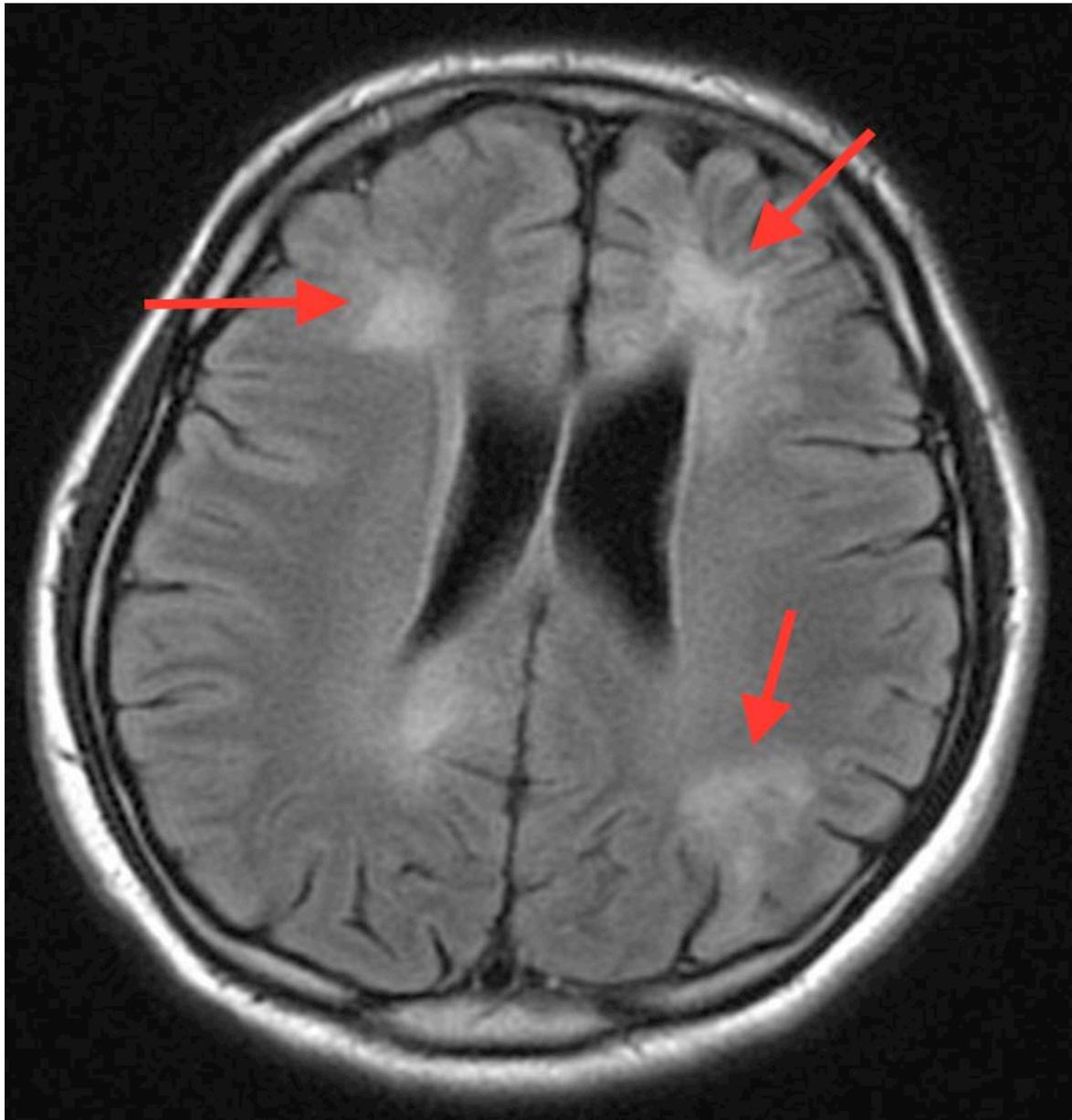


Imagen 3-21: Resonancia magnetica contrastada, flair, atrofia cerebelosa difusa.

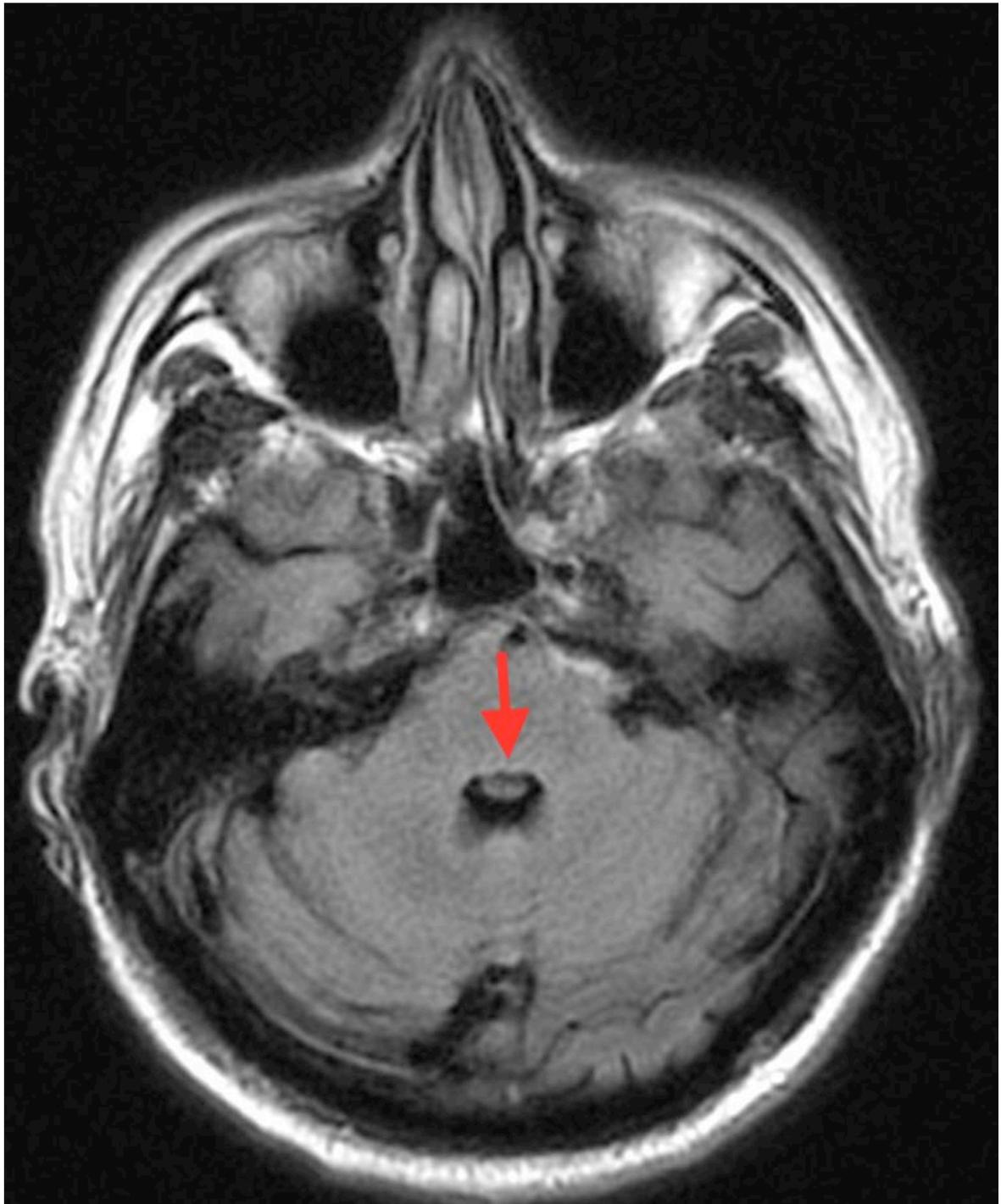


Imagen 3-22: Resonancia magnetica contrastada, T2, atrofia cerebelosa difusa.

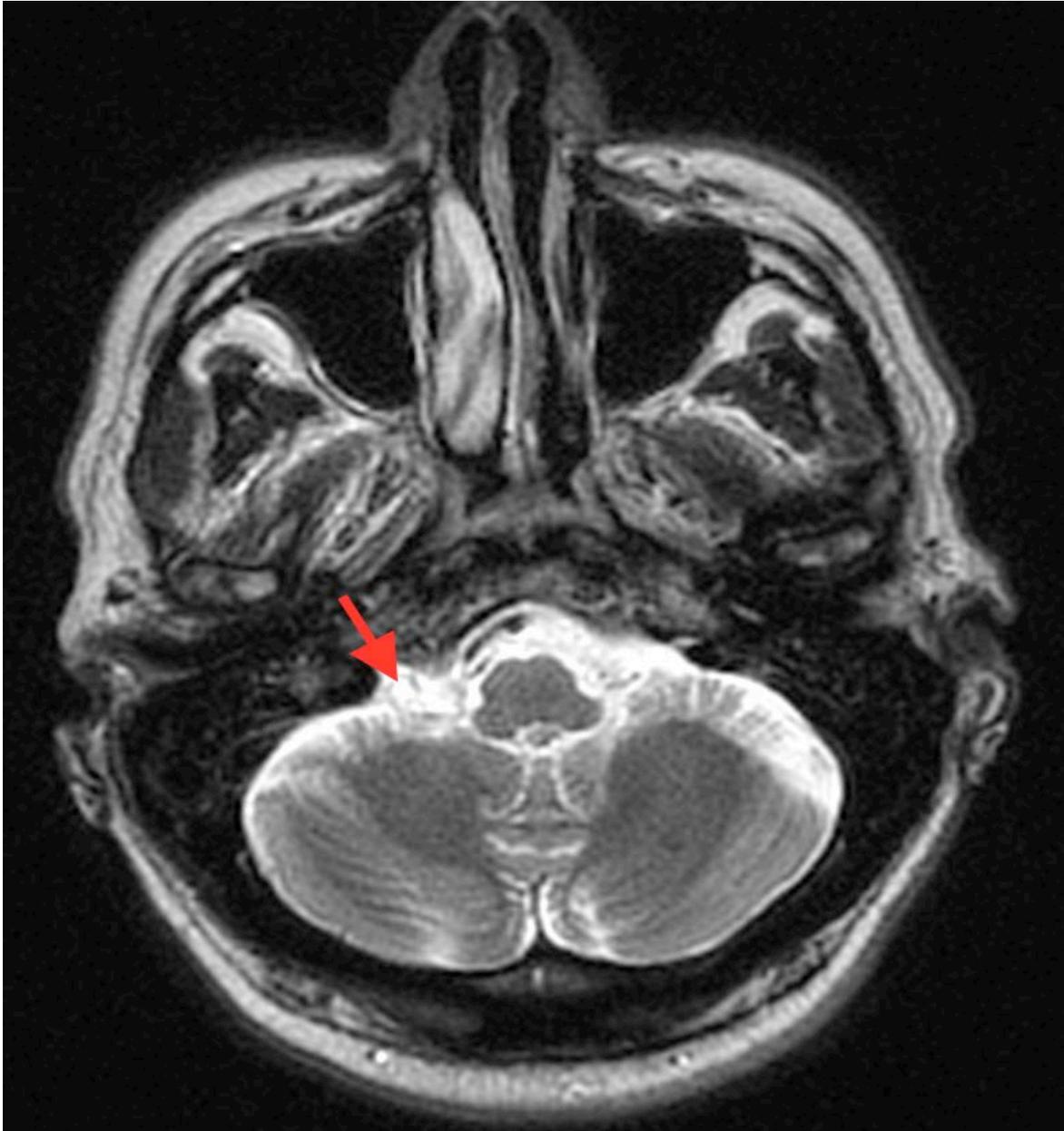


Imagen 3-23: Resonancia magnética contrastada, flair, cambios cortico subcorticales de gliosis simétricos, en lobulos occipitales sin compromiso de otras zonas de sustancia blanca.

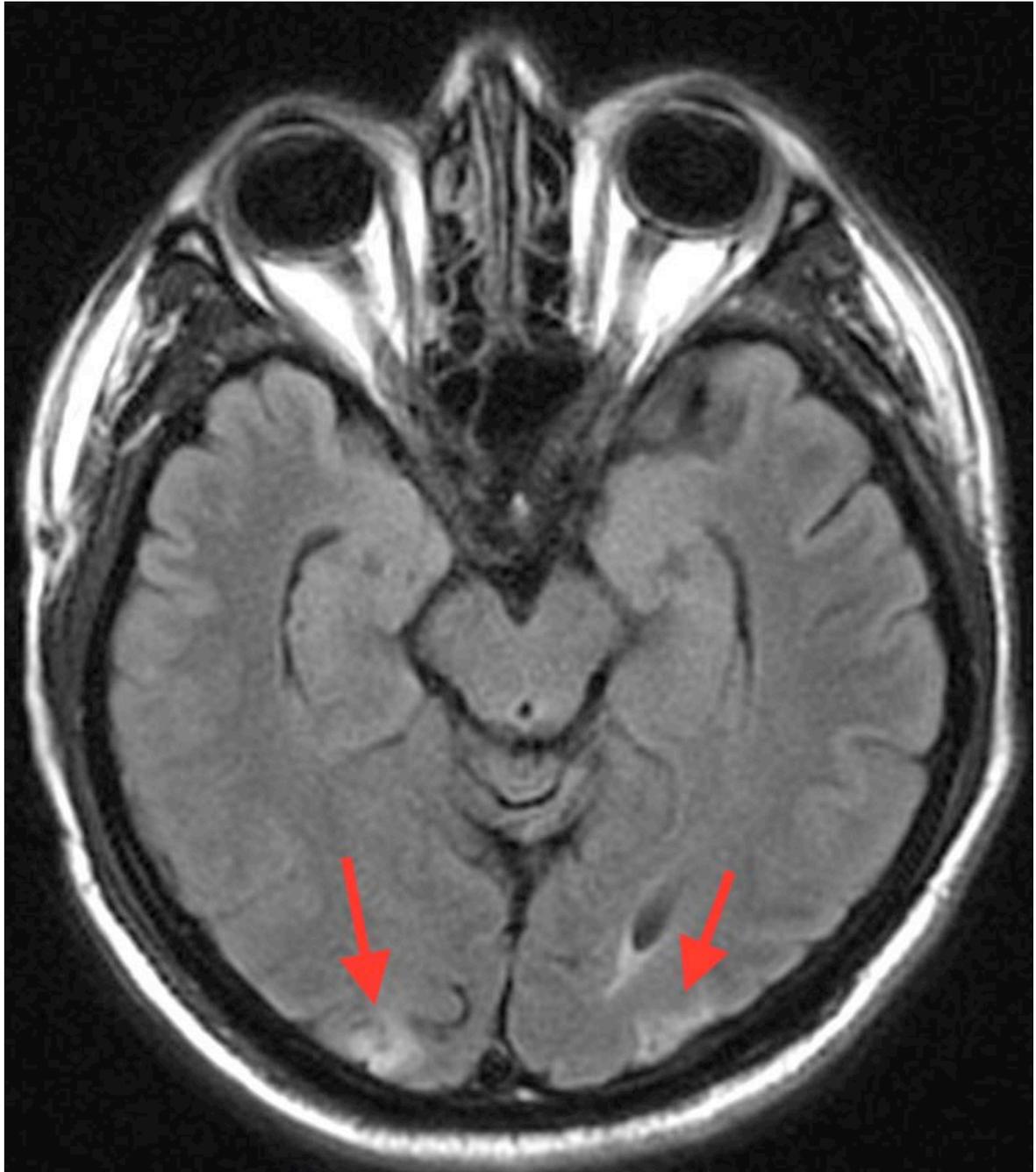


Imagen 3-24: Resonancia magnética contrastada, T2, lesiones glióticas descritas en figura anterior sin efecto de masa.



Imagen 3-25: Resonancia magnética contrastada, T2, lesiones glióticas descritas en figura anterior sin efecto de masa.



Imagen 3-26: Resonancia magnética contrastada, corte sagital, se observa alteración en la intensidad de señal, de la secuencia de T2 porción inferior medula espinal dorsal y cono medular con tendencia a la coalescencia.



Imagen 3-27: Resonancia magnética contrastada, corte sagital, se observa alteración en la intensidad de señal, de la secuencia de T2 porción inferior medula espinal dorsal y cono medular con tendencia a la coalescencia.



Imagen 3-28: Tomografía de alta resolución de tórax, se observan lesiones quísticas en parénquima pulmonar.

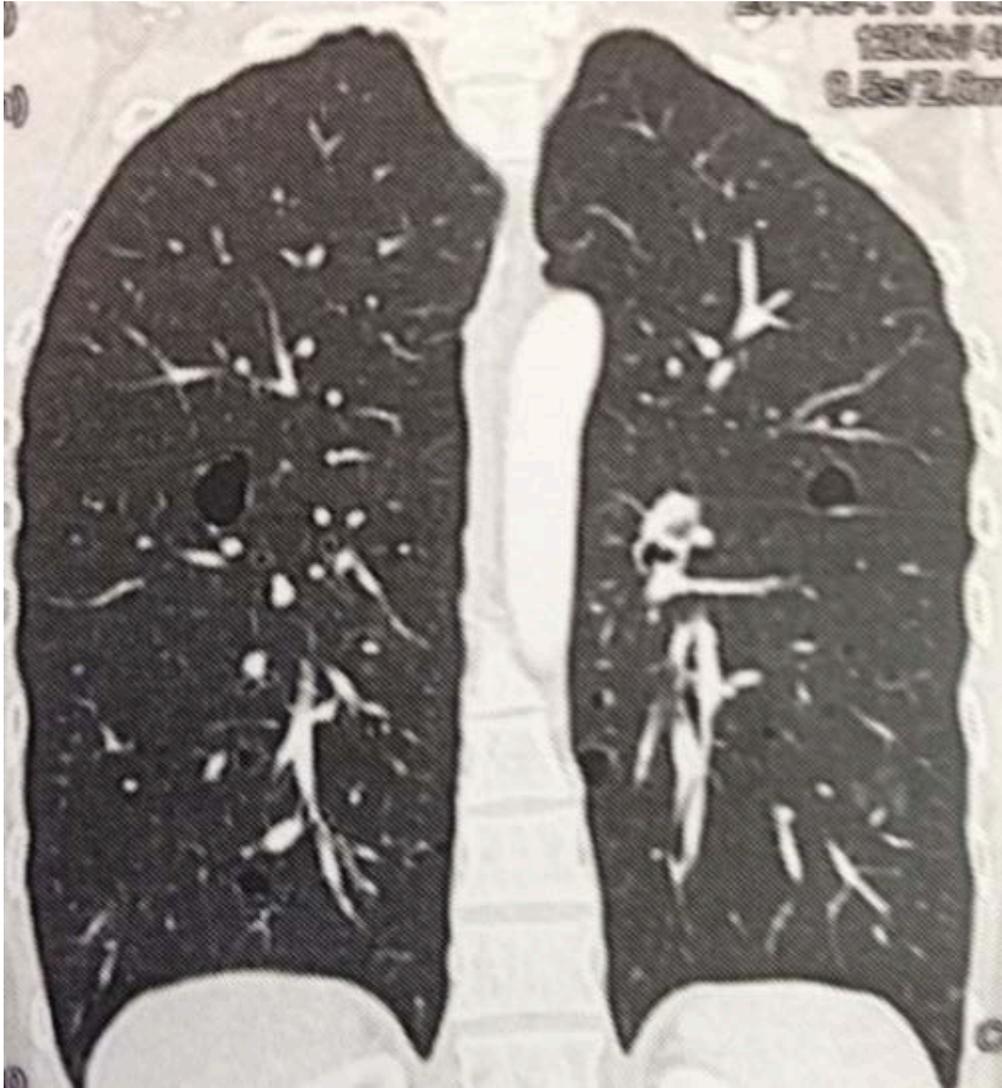


Imagen 3-29: Tomografía de alta resolución de tórax, opacidades intersticiales en segmentos posteriores de lobulos inferiores compatible con enfermedad pulmonar intersticial.



Imagen 3-30: Tomografía de alta resolución de tórax, opacidades intersticiales en segmentos posteriores de lobulos inferiores compatible con enfermedad pulmonar intersticial.



Imagen 3-31: Biopsia pulmonar: Se observa infiltrado intersticial policlonal extenso compuesto por linfocitos, células plasmáticas e histiocitos que afectan principalmente los septos interalveolares, asociado a incremento en el número de macrófagos, hiperplasia de neumocitos tipo II y linfoide.

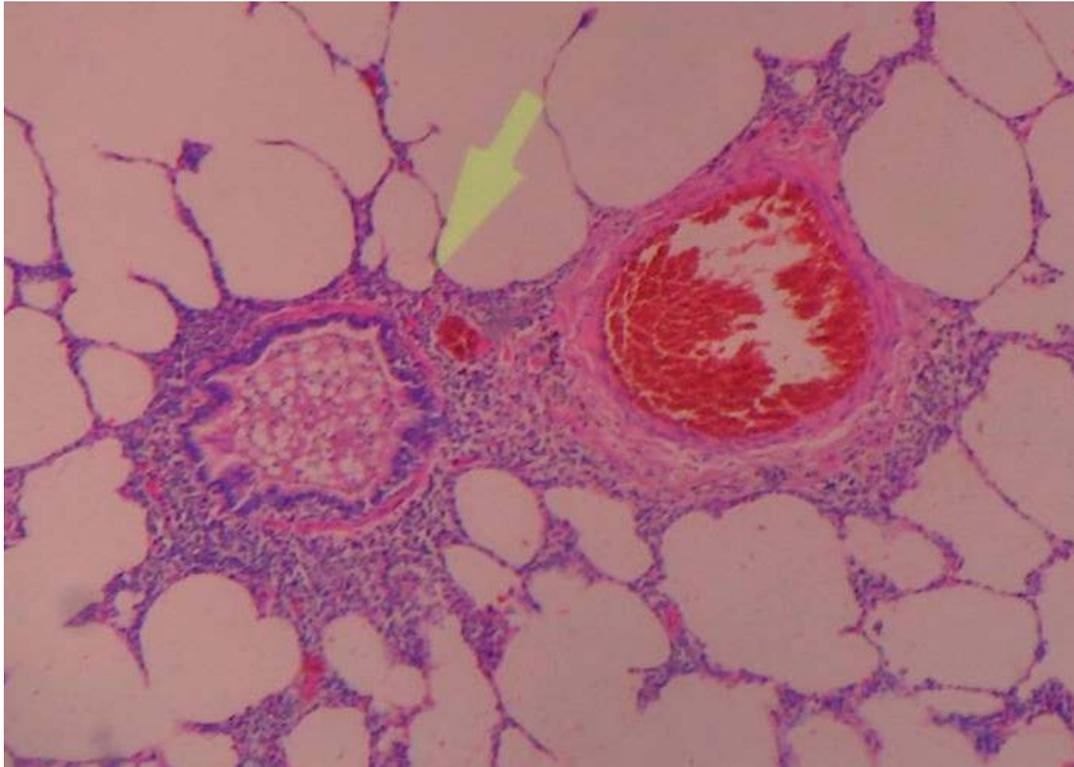


Imagen 3-32: Biopsia pulmonar: Se observa infiltrado intersticial policlonal extenso compuesto por linfocitos, células plasmáticas e histiocitos que afectan principalmente los septos interalveolares, asociado a incremento en el número de macrófagos, hiperplasia de neumocitos tipo II y linfoide.

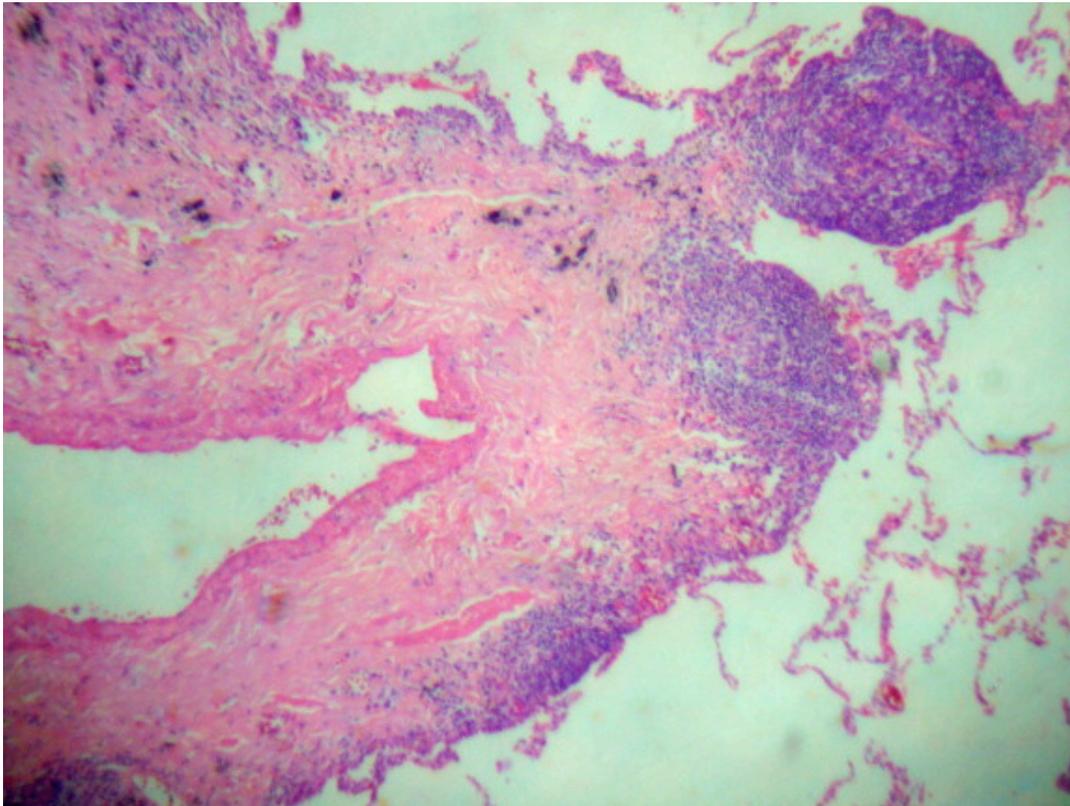
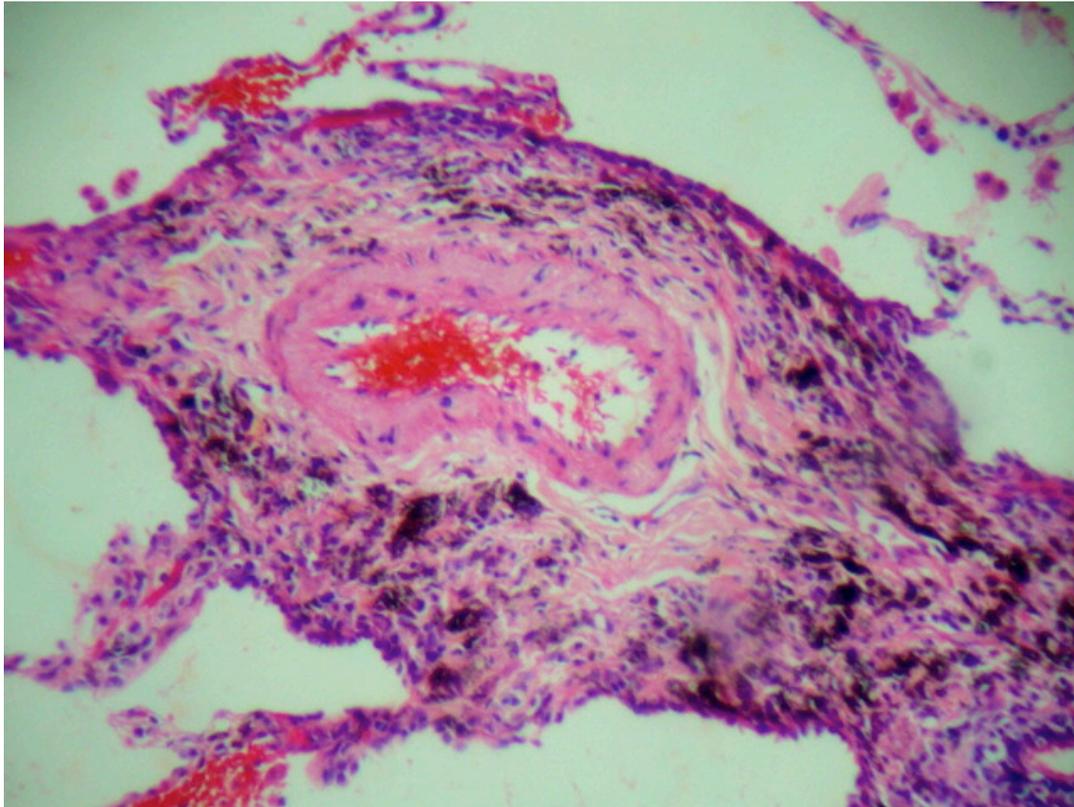


Imagen 3-33: Biopsia pulmonar: Se observa infiltrado intersticial policlonal extenso compuesto por linfocitos, células plasmáticas e histiocitos que afectan principalmente los septos interalveolares, asociado a incremento en el número de macrófagos, hiperplasia de neumocitos tipo II y linfoide.



4. Discusión

4.1 ASPECTOS HISTORICOS

La Queratitis filamentosa fue descrita por primera vez por Leber en 1882 y esta anomalía fue más tarde reconocida como la principal manifestación ocular del SS.

Seis años más tarde, Hadden presentó el caso de una mujer de 63 años que sufría de boca seca y una deficiencia de la secreción lagrimal. En el mismo año, 1888, Mikulicz describe a un hombre con "crecimiento bilateral de la parótida y las glándulas lagrimales" y en el estudio histológico de estas glándulas encontró una infiltración masiva de células redondas, considerando que se encontraba ante una nueva entidad clínica al presentar características muy diferentes a patologías similares como la leucemia.

En 1919, Fuchs encontró la asociación entre disminución de la producción lagrimal con queratitis filamentosa, 16 años después de Schirmer describió la fisiología del flujo lagrimal.

Posteriormente Gougerot describió asociación de las glándulas lagrimales con la atrofia de las glándulas salivales, las glándulas mucosas conjuntivales y otras glándulas exocrinas.

Un año más tarde, en 1927, Schaffer y Jacobsen clasifican a los pacientes con hipertrofia de las glándulas parótida en dos grupos. El primero se llama "enfermedad de Mikulicz"; una entidad de etiología desconocida, cuya histología se caracteriza por la infiltración de células mononucleares. El segundo grupo, llamado "síndrome de Mikulicz", incluyen aquellos pacientes cuyas manifestaciones clínicas fueron secundarios a una variedad de enfermedades tales como la tuberculosis y sarcoidosis.

La asociación de la artritis con queratitis filamentosa se describe por primera vez por Mulock Houwer.

Sus hallazgos fueron confirmados por Sjogren en 1933 publico los resultados de su investigación inicial de 3 años. Describió 13 mujeres con queratitis filamentosa

rebautizando la entidad como queratoconjuntivitis seca (KCS) y su asociación con la artritis. Conformándose la tríada de queratoconjuntivitis seca, xerostomía, y artritis.

Morgan y Castleman en 1953 llegó a la conclusión de que los dos eran sólo diferentes manifestaciones de una sola enfermedad. Desde entonces, el término "enfermedad de Mikulicz" se ha utilizado con menos frecuencia y la entidad se ha llamado "síndrome de Sjogren o Gougerott-Sjogren."

Durante los últimos 10 años un número creciente de anomalías sistémicas como la disfunción renal, enfermedad pulmonar y enfermedad hepática, se han reportado en pacientes con síndrome de Sjögren.

Gran parte del interés en este campo fue despertado por Bunim y sus colegas de los Institutos Nacionales de Salud, Bethesda, Maryland, y en 1965 se publicaron los resultados de la investigación de 62 pacientes. Ellos ordenan sus casos en cinco grupos, cuatro de los cuales las características sicca están asociados con el trastorno del tejido conectivo, el quinto grupo estaba formado por aquellos con sicca primaria (síndrome seco).

4.2 Definición

Enfermedad autoinmune caracterizada por la infiltración mononuclear focal de las glándulas salivales y lagrimales. Puede presentarse primaria o asociada con otras enfermedades autoinmunes. Con frecuencia afecta a otros sistemas como el músculo esquelético, pulmonar, hematológico, cutáneo, renal y neurológico. Los principales síntomas son: ojos secos, boca seca, fatiga y otros síntomas extra glandular dependiendo del órgano afectado.

4.3 Prevalencia e incidencia

Se describe que afecta entre el 0,2 al 3% de la población, con una relación hombre / mujer de 9-1, y una edad promedio de afectación entre 40 y 60 años, sin embargo las diferencias regionales y la prevalencia geográfica son aun desconocidas.

4.4 Patogénesis

Característicamente se observa infiltración de las glándulas salivales por células mononucleares, un foco típico se define como un grupo de 50 células mononucleares y éstos se miden cada 4 mm de glándula salival menor, pero en casos avanzados no puede observarse estos focos siendo reemplazados por atrofia acinar, hiperplasia ductal, fibrosis y la infiltración de los adipocitos que la mayoría expresa CXCL 12 en su superficie, entre las células epiteliales se encuentran a menudo la expresión de CD 80 CD 86 que cumple una función de células T estimuladoras con posterior infiltración CD 28.

Estos focos típicos tienen una fuerte conexión con la formación de centros germinales que son básicamente células B y T organizadas con una proliferación celular elevada, interacciones con células dendríticas, y la subsecuente producción de autoanticuerpos, expresión y eventos apoptóticos con la expresión aberrante de citoquinas.

Existe una fuerte relación positiva con anticuerpos locales y sistémicos, la positividad de anti Ro es de aproximadamente 60%, Anti La 40% y de factor reumatoide 80%, sin embargo, como en la mayoría de las enfermedades autoinmunes estos mismos anticuerpos pueden estar presentes en las personas sanas, recientemente se han desarrollado técnicas para la detección de anticuerpos en la saliva en concentraciones 4.000 veces más alta que en el suero. Nuevos anticuerpos se han encontrado como: anticuerpos contra glándula salival 1 (SP-1), Anti anhidrasa carbónica 6 (CA6), anti proteína secretoria de la parótida (PSP), estos se encontraron en el 45% de los pacientes con criterios clínicos y con anticuerpos anti Ro o la negativo y el 76% de los pacientes con síntomas secos crónicos.

Se describe que la presencia de autoanticuerpos aumenta el riesgo de compromiso extra glandular.

Otros anticuerpos encontrados con frecuencia son los anticuerpos antinucleares, antirreceptor muscarínico 3 (M3R) y anticentrómero, al parecer relacionada con citocinas y quimiocinas implicadas en la patogénesis como el interferón gamma, que para algunos autores lo consideran un potencial biomarcador de desarrollo de centro germinal, también se han descrito altas concentraciones de IFN alfa (Inductor Th1), IL 6, 10, 17, 15 y 1 RA, la proteína inflamatoria de macrófagos (MIP) 1 alfa y beta, CXCL 13 y CCL 21, activador de

células B (BAFF) involucrado en la activación, migración y efectos anti-apoptóticos de las células B.

Las células T corresponden al 75% de células presentes en los focos típicos, de estas entre 45 a 55% son CD4 positivas y entre 15 a 35% son células citotóxicas CD8 positivo, tienen un papel poco estudiado al parecer están involucrados en el desarrollo de autoanticuerpos desencadenados por fragmentos de células no encapsulados después de eventos apoptóticos.

Las células T cooperadoras CD4 foliculares, y CCR & CXCR5 se correlacionan con los niveles de inmunoglobulinas, Anti Ro y anti-La y también con la presencia de manifestaciones extra glandulares.

4.5 Genética

Se ha encontrado que hasta un 35% de los pacientes con el síndrome de Sjogren presentan simultáneamente otra enfermedad autoinmune, la presencia de HLA D8 se ha asociado con altos niveles de factor de necrosis tumoral e interferón, el único estudio diseñado para encontrar alteraciones genéticas en el síndrome de Sjögren (estudio GWAS) encontró algunos genes de susceptibilidad como IRF5, STAT4, BLK, IL12A, CXCR5, tnip1, otros estudios han encontrado polimorfismos de protección como NCR3 / NKp30 y genes asociados con el desarrollo de centros germinales como CCL11 y CCL7.

4.6 DIAGNOSTICO

4.6.1 AECG criterios

Los criterios fueron AECG publicados en 2002, después que se suscitaron las críticas sobre los Criterios de Clasificación del Grupo de Estudio Europeo para SS (ESGCC) , que se desarrollaron y validaron entre 1989 y 1996 y fueron objeto de cierto sesgo basado en una combinación de síntomas oculares , síntomas orales, y la disfunción de las glándulas salivales sin la necesidad de infiltrados linfocitarios focales o anticuerpos anti-Ro / La. Los criterios AECG modificaron esta clasificación para incluir al menos un hallazgo objetivo, redefiniendo así las reglas del ESGCC.

Criterios AECG

1. Síntomas oculares: una respuesta positiva a al menos 1 de las siguientes preguntas: 1. ¿Ha tenido sensación de ojos secos diario y persistentes por más de 3 meses? 2. ¿Tiene una sensación recurrente de arena o grava en los ojos? 3. ¿Utiliza sustitutos lagrimales más de 3 veces al día?
2. Síntomas orales: una respuesta positiva a al menos 1 de las siguientes preguntas: 1. ¿Ha tenido una sensación diaria de sequedad en la boca durante más de 3 meses? 2. ¿Ha tenido hinchado de forma recurrente o persistente hinchazón de las glándulas salivales ? 3. ¿Con frecuencia debe beber líquidos para ayudar a tragar alimentos secos?
3. Ocular signos evidenciado por positividad de una de las siguientes pruebas: 1. Test de Schirmer I, realizado sin anestesia (<5 mm en 5 minutos) 2. Puntajes de bengala u otro marcador de tinte ocular (>4 según la puntuación del sistema de van Bijsterveld)
4. Histopatología: En glándulas salivares menores (obtenida a través de la mucosa de aspecto normal), sialoadenitis linfocítica focal evaluado por un experto en histopatología, con un FS mayor a 1, definido como varios focos linfocíticos adyacente a acinos de apariencia normal y que contienen mas de 50 linfocitos por 4 mm² de tejido glandular.
5. Compromiso glándula salival: Evidencia objetiva de compromiso de las glándulas salivales definido como alteración de al menos 1 de los siguientes test:
 - Flujo salival sin estimulación (<1.5 mL en 15 minutos)
 - Sialografía de parótida con la evidencia de ectasias difusas (patrón cavitado, destructivo o punteado), sin evidencia de compromiso o destrucción de conductos mayores según el sistema de puntuación de Rubin and Holt
 - Gammagrafía salival que muestra disminución de la concentración de trazador o la excreción retardada según el método propuesto por Schall y cols.
6. Autoanticuerpos: presencia de los siguientes autoanticuerpos en suero: 1. Anti Ro(SSA) o La(SSB) o ambos.

En pacientes sin otra enfermedad potencialmente asociada, el SS primario se define como:

- a. Presencia de 4 de los 6 criterios con el requerimiento del punto IV (histopatología) o VI (serología).
- b. Presencia de 3 de los 4 primeros criterios

Reglas de clasificación para SS secundario

Criterios de exclusión:

- a. Radioterapia en cuello
- b. Infección por hepatitis C
- c. SIDA
- d. Linfoma preexistente
- e. Sarcoidosis
- f. Enfermedad injerto contra huésped
- g. Uso de medicamentos anticolinérgicos

4.6.2 Criterios ACR

Estos fueron financiados por los Institutos Nacionales de Salud para desarrollar nuevos criterios de clasificación del SS, citando "La necesidad de nuevos criterios de clasificación son necesarios en cuenta la actual falta de estandarización por el uso de múltiples criterios de larga data y la aparición de agentes terapéuticos biológicos como tratamientos potenciales", y que "teniendo en cuenta los efectos adversos potencialmente graves y comorbilidades de estos agentes, los criterios utilizados para la inscripción en los ensayos clínicos deberán ser claros, de fácil aplicación, y tener una alta especificidad. También deben basarse en pruebas objetivas bien establecidas que están claramente asociadas con las características sistémicas auto-inmune, orales y oculares de la enfermedad. "El grupo SICCA también afirma que sería deseable que los nuevos criterios de clasificación de SS debería ser aprobado por las organizaciones de reumatología profesionales de todo el mundo (como el ACR o la Liga Europea contra el Reumatismo [EULAR]) para aumentar su credibilidad y maximizar la estandarización cuando se inscriba a los participantes en ensayos clínicos.

La clasificación del SS primario deben cumplir con por lo menos dos de las 3 características siguientes:

1. Anti-SSA (Ro) o Anti-SSB (La) o Factor reumatoide positivo o ANA >1:320
2. Biopsia de glándula salival menor con sialoadenitis focal linfocítica con 1 foco/4 mm² o mayor^b
3. Queratoconjuntivitis seca con una tinción ocular igual o mayor de 3 excluyendo pacientes con cirugía de córnea o blefaroplastia en los últimos 5 años.

Diagnóstico previo de cualquiera de las siguientes condiciones excluye la participación en estudios de SS o ensayos terapéuticos debido a la superposición:

- a. Radiación en cuello
- b. Infección por virus hepatitis C
- c. SIDA
- d. Sarcoidosis
- e. Amiloidosis
- f. Enfermedad injerto contra huésped
- g. Enfermedad por IgG4

^a Exclusión: AR, LES, esclerodermia u otras enfermedades autoinmunes.

^b Definición histopatología de FS ya descrito anteriormente.

^c Puntuación ocular ya descrita anteriormente

4.7 Clinimetria in SS

A diferencia de la mayoría de las enfermedades autoinmunes, el síndrome de Sjögren tienen particularmente grandes dificultades para estandarizar las puntuaciones clínicas o paraclínicos útil para el seguimiento especialmente por la naturaleza heterogénea de la enfermedad, su progresión lenta y por lo tanto lentos cambios clínicos.

La tendencia actual es la de clasificar a los pacientes con SS según con el perfil de autoanticuerpos que algunos estudios descriptivos pueden estar relacionados con la predicción de complicaciones y compromiso extra glandular.

La búsqueda del compromiso extra glandular debe ser una prioridad en cada consulta debido a la morbi mortalidad incrementada cuando se presenta.

4.8 Manifestaciones extra glandulares

El síndrome de Sjogren también puede causar la infiltración mononuclear y la deposición de complejos inmunes en diferentes sitios extra-glandulares manifestados clínicamente así mismo con diversas manifestaciones extra glandulares (EGM). La prevalencia de EGM varía mucho dependiendo de la manifestación particular. En algunos estudios, las EGM son bastante frecuentes. Por ejemplo, en un informe elaborado por Hernández-Molina y cols. el examen de 109 pacientes con síndrome de Sjogren primario el 86% tenía al menos una EGM.

Compromisos extra glandulares reportados

- 1- Neuropatía periférica
- 2- Compromiso del sistema nervioso central
- 3- Neuralgia del trigémino
- 4- Neuropatía autonómica
- 5- Demencia
- 6- Pancreatitis
- 7- Gastroparesia
- 8- Hepatitis autoinmune
- 9- Cirrosis biliar primaria
- 10- Nefritis tubulointersticial
- 11- Tos
- 12- Disnea
- 13- Sinusitis
- 14- Perforación septal
- 15- Enfermedad pulmonar intersticial
- 16- Vasculitis
- 17- Artralgias
- 18- Artritis
- 19- Linfoma

- 20- Amiloidosis
- 21- Fibromialgia
- 22- Fenómeno de raynaud

4.8.1 Compromiso neurológico

- Los pacientes que experimentan neuropatía periférica asociada con el síndrome de Sjögren pueden experimentar una amplia variedad de síntomas, incluyendo sensación anormal vibratoria, sentido de la posición alterada, Parestesias y debilidad.
- La participación del sistema nervioso central en el SSp puede imitar de cerca la esclerosis múltiple. La historia clínica, punción lumbar, y los hallazgos de resonancia magnética pueden ayudar a diferenciar los dos.
- Los pacientes con SSp pueden presentar alteraciones en el estado de ánimo, disminución de la calidad de vida, y la alteración de la concentración, que se puede mejorar significativamente si se abordan a través de medidas de apoyo.

4.8.2 Compromiso pulmonar

- Los síntomas más comunes son la tos y disnea de esfuerzo. Síntomas inespecíficos y por lo tanto pueden retrasar el reconocimiento como un EGM de SSp permitiendo un mayor daño y peor pronóstico.
- La neumonitis intersticial linfocítica, la neumonía intersticial no específica, y la neumonía intersticial usual pueden ocurrir en pacientes con SSp y sin un tratamiento adecuado puede conducir a secuelas permanentes.
- La afectación pulmonar y SSp se ha asociado con un aumento de cuatro veces en la mortalidad en 10 años en comparación con los pacientes con SSp sin afectación pulmonar.

4.8.3 Compromiso musculoesquelético

- La artritis no erosiva se ha reportado en hasta un 40% de los pacientes con SSp.

- La artralgias asociado con SSp se reportan como más simétrica en la distribución, mientras que la artritis es más asimétrica.
- El SSp puede tener un efecto modificador sobre la coexistencia de la artritis reumatoide debido a cambios radiográficos menos graves que se han observado en la presencia de SSp y artritis reumatoide en comparación con la artritis reumatoide sola
- El síndrome de fibromialgia se ha reportado hasta en el 20% de los pacientes con SSp.

4.8.4 SS asociado a vasculitis

- La prevalencia de vasculitis en SSp se ha reportado entre el 5% y el 10%.
- De los órganos blanco involucrados, la piel y los nervios periféricos son los más comúnmente afectados.
- Los pacientes con SSp y vasculitis pueden tener una enfermedad más grave y un mayor número de EGM en comparación con los pacientes con SSp sin vasculitis.
- El desarrollo de los trastornos linfoproliferativos se ha asociado con púrpura palpable, C4 bajo y crioglobulinemia mixta.

4.8.5 Compromiso sistema nervioso central

Con base en el análisis de LCR de pacientes con SS con enfermedad activa del SNC (3-9) se cree que existe un mecanismo mediado inmunológicamente para la enfermedad del SNC en SS. Esto se basó en los resultados de linfocitosis, elevado índice de IgG y de una o más bandas oligoclonales en la electroforesis.

Por otra parte, varios datos apuntan hacia una vasculitis de pequeños vasos como el proceso patogénico subyacente en SNC-SS. La infiltración mononuclear y vasculopatía isquémica / hemorrágica se demostró en biopsias cerebrales de pacientes con SS y afectación del SNC (Alexander, 1993). En particular, la presencia de anticuerpos anti-Ro-correlacionados con vasculitis necrotizante f y hallazgos de angiografía anormales (Alexander et al., 1994). Además, la presencia de enfermedad del SNC activa se asoció con vasculitis a otros niveles como la piel, los músculos y los nervios (Molina et al., 1985).

Estudios in vitro también apuntan a los anticuerpos anti-Ro como los mayores agentes implicados en la patogénesis de la vascularización en el CNS mediante la unión a las células endoteliales y la promoción de la inflamación que conduce a un daño vascular (Alexander et al., 1994). Sin embargo, ninguna asociación se ha informado entre CNS-SS y otros autoanticuerpos, tales como anticuerpos citoplasmáticos anti-neutrófilos o anticuerpos ribosomales P, este último clásicamente asociado con lupus cerebral (Spezialetti et al., 1993). Anticuerpos anticardiolipina se han encontrado entre el 5 - 14% de los pacientes PSS (Alexander, 1993; Cervera et al., 1997). Sin embargo, no se cree que están asociados con la enfermedad del SNC en SS (Alexander, 1993).

Alteraciones de la perfusión cerebral puede dar cuenta de algunas de las manifestaciones clínicas en SNC-SS, según lo revelado por estudios de Tomografía computarizada de emisión de fotón único tomografía computarizada (SPECT).

En el estudio de Kao y cols. (1998) donde toman SPECT con tecnecio-99m-hexametilpropileno-amina-oxima (HMPAO) SPECT en 16 pacientes con SS_p con manifestaciones neuro-psiquiátrica y resonancias magnéticas cerebrales normales. Encontraron que el 81% de los pacientes tenían hallazgos anormales en la exploración SPECT principalmente en lóbulos temporales.

Por último, en el estudio de Johnson y cols. (1998), los trastornos del estado de ánimo y la depresión en ocho pacientes con SS fueron parcialmente atribuidas a la hipofunción del eje hipo- tálamo-pituitario-adrenal (HPA).

4.8.6 Espectro clínico del compromiso del SNC en SS.

El compromiso del SNC en el SS_p es muy amplio y extenso, puede comprometer cualquier estructura en el cerebro, la médula espinal, así como los pares craneales (Alexander, 1993). El compromiso focal del cerebro puede causar déficit motor y sensorial, afasia, disartria, síndrome de tallo cerebral, trastornos del movimiento, convulsiones y migraña. La afectación difusa o no focal del cerebro puede resultar en la encefalopatía, meningitis aséptica, disfunción cognitiva y demencia, así como los trastornos psiquiátricos. Implicación de la médula espinal puede manifestarse como mielitis transversa, mielopatía progresiva crónica, vejiga neurogénica, síndrome de Brown-Séquard y la enfermedad de la neurona motora inferior. La neuritis óptica y un síndrome similar a la EM también se han descrito.

Se ha descrito que hasta en el 40 – 80 % de los casos los síntomas neurologicos pueden predecir al diagnosticos de sindrome de sjogren (10 – 14).

Tabla 4-1: Espectro clínico del compromiso del SNC en SSp.

Espectro clínico del compromiso del SNC en SSp.
Cerebral
Focal
Déficit motor o sensitivo
Afasia/disartria
Síndrome tronco encefálico
Desordenes movimiento
Síndrome cerebeloso
Convulsiones
Migraña
No-focal
Encefalopatía
Meningitis aséptica
Demencia/ disfunción cognoscitiva
Desordenes psiquiátricos
Medula espinal
Mielitis transversa
Mielopatía progresiva crónica
Vejiga neurogenica
Enfermedad de motoneurona inferior
Síndrome de Brown–Sequard
Otros
Neuritis óptica
Esclerosis múltiple like

4.8.7 Estudios relevantes de SS con afectación del sistema nervioso central.

Entre los años 2000 y 2009 se llevó a cabo un estudio de casos y controles retrospectivo transversal observacional para evaluar la prevalencia, los patrones clínicos y los resultados de afectación del SNC en una gran cohorte de pacientes con SS primario (15). Un total de 424 pacientes fueron incluidos, diagnosticados según los criterios AECG, se comprueba la afectación del SNC después de la exclusión de causas secundarias. Datos inmunológicos sero clínicos demográficos fueron comparados entre los pacientes con y sin afectación del SNC. También se analizaron los datos de neuroimagen. La afectación del SNC se detectó en 25 pacientes (5,8%) 24 mujeres y 1 varón, con una latencia media después del diagnóstico de 7 años. Entre las variedades más prevalentes fueron difusa (40%), focal / multifocal (36%), similar a esclerosis múltiple (20%) y neuritis óptica aislada (4%)

La duración de la enfermedad, la afectación pulmonar y disminución de C4 se asociaron con afectación del SNC, mientras que las manifestaciones articulares se observaron con mayor frecuencia en pacientes sin complicaciones neurológicas. La mayoría de los casos tenían una enfermedad aguda, a menudo recurrentes o únicamente deterioro neurológico leve. Concluyeron que la afectación pulmonar se presentó como el factor de riesgo más fuerte para la afectación del SNC con un riesgo relativo de 7,9, junto con la duración de la enfermedad y la disminución de C4.

4.8.8 Revisión casos clínicos publicados en la literatura científica

Una revisión exhaustiva de la literatura se llevó a cabo mediante la inclusión de todos los informes de casos y series de casos de pacientes con SS con compromiso del sistema nervioso central presente en la base de datos PubMed (16); Se excluyeron los informes sobre SS asociado con otras enfermedades del tejido conectivo. Se encontraron noventa informes con un total de 267 pacientes con SS con diferentes tipos de afectación del sistema nervioso central durante su historia clínica (17- ; La relación hombre / mujer fue de 20,8, mientras que la edad media de los pacientes con SS es de $48 \pm 13,2$ años, de los pacientes con afectación de pares craneanos, el primer episodio de neuritis craneal fue contemporáneo al diagnóstico de SS en el 40% de los pacientes, mientras que la neuritis

precedió en el 24% (rango 1-35 años), o fue posterior en el 36% de los pacientes (rango 1-14 años).

5. Conclusiones y recomendaciones

5.1 Conclusiones

Se presenta el mayor número de casos reportados en la literatura de pacientes con síndrome de Sjögren con compromiso del sistema nervioso central que además fueron tratados con terapia inmunomoduladora, en nuestra serie encontramos una distribución similar entre sexos, fue sorprendente el menor promedio de edad entre los pacientes varones afectados, el tiempo entre el inicio de síntomas y signos neurológicos seco fue similar entre ambos sexos, encontramos una variedad de síntomas neurológicos, así como hallazgos en la resonancia de manera similar a lo descrito en la literatura.

En cuanto al tratamiento con terapia inmunomoduladora, solo uno de los pacientes en la serie de casos no recibió terapia inmunomoduladora y se observó una progresión de la enfermedad neurológica hasta la postración en cama y la posterior muerte evidenciando la gran morbimortalidad inherente a esta complicación, cuatro de los pacientes recibieron terapia inmunomoduladora con rituximab se observó estabilización de la progresión de los síntomas neurológicos y/o regresión de los síntomas clínicos, los pacientes restantes recibieron ciclofosfamida se observó respuesta clínica favorable en tres pacientes y en dos no se encontró dicha mejoría clínica

También es importante recalcar la presencia de compromiso extra glandular adicional al compromiso del sistema nervioso central principalmente expresado como compromiso del sistema nervioso periférico, hematológico y pulmonar, la morbimortalidad del compromiso extra glandular múltiples aun se desconoce y no se ha descrito en la literatura.

5.2 Recomendaciones

El propósito de la descripción de esta serie de casos es llamar la atención hacia una enfermedad poco estudiada y aun poco conocida, y con menor reconocimiento por el personal de salud del compromiso extra glandular que claramente incrementa la morbimortalidad, específicamente el compromiso del sistema nervioso central debe ser una prioridad en el seguimiento de los pacientes con diagnóstico ya establecido de SSp y debería considerarse como diagnóstico diferencial en las situaciones clínicas de síntomas neurológicos junto a síntomas secos, debido a como observamos en nuestros pacientes un diagnóstico y tratamiento oportuno inmunomodulador con rituximab o ciclofosfamida puede llegar a prevenir o retrasar la evolución natural de la enfermedad, sin embargo esperamos que en los próximos años se realicen estudios clínicos encaminados a resolver este interrogante.

A.Anexo: Descripción de los casos clínicos

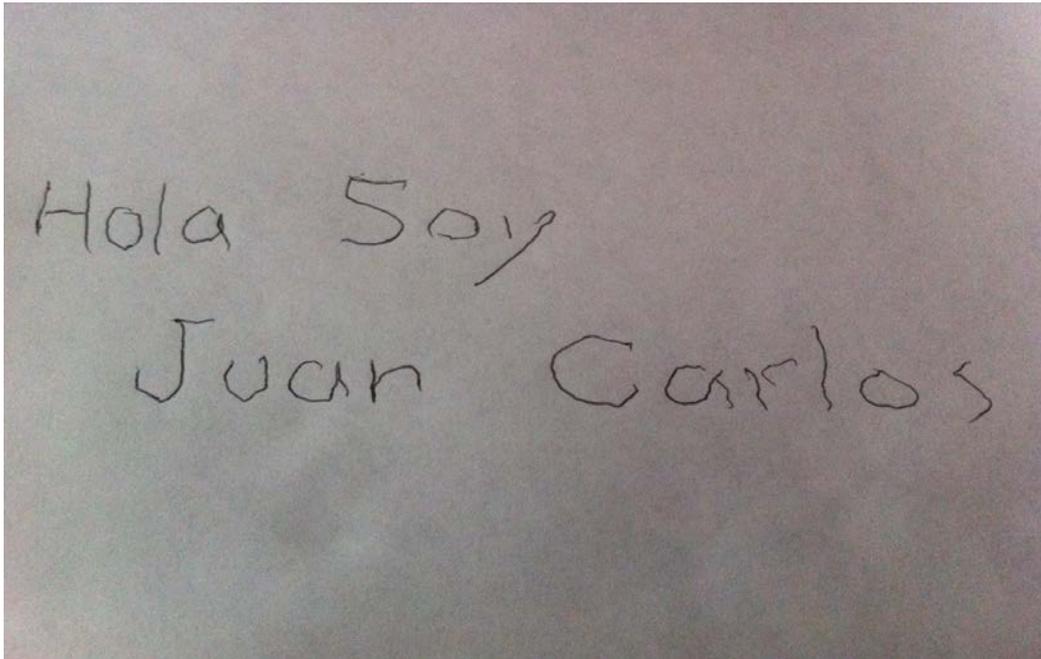
Caso clínico 1

Paciente femenino de 42 años de edad, quien refiere cuadro clínico de 4 meses de evolución consistente en disminución de la agudeza visual, debilidad en miembros inferiores, cefalea global con síntomas de alarma, aumento del polígono de sustentación, ataxia troncular y diplopía, antecedente de síntomas secos oculares y orales desde hace 4 meses, al examen físico se observa boca seca, crecimiento glándulas parótidas, aumento del polígono de sustentación y ataxia, se realizan paraclínicos con Anti Ro positivo, Anti La positivo, Anticuerpos antinucleares positivos, Factor reumatoideo positivo, biopsia glándula labial interpretada con sialoadenitis crónica linfocítica clasificación de Chisholm y Mason III, Hemograma normal; Acido fólico normal; Vitamina B 12 normal; VDRL no reactivo; IgM toxoplasma negativo; Antígeno criptococo negativo; HTLV I y II negativo; Elisa HIV negativo; Líquido cefalorraquídeo normal; PCR micobacteria tuberculosa negativo; Creatinina normal; Electrolitos séricos normales; TSH normal; Anti DNA negativo; Perfil síndrome antifosfolípido negativo; PPD negativa, Electromiografía y neuroconducciones extremidades con polineuropatía sensitivo motora periférica ; RNM cerebral simple y con contraste: Lesión hiperintensa en T2 en región inferior del bulbo raquídeo asimétrica y de predominio posterior (Imagen 3-1). Se inicio tratamiento con rituximab 375 mg/m² semanal por 4 dosis, con estabilización de la sintomatología.

Caso clinico 2

Paciente masculino de 28 años de edad, quien refiere cuadro de 13 meses de evolución de disgrafía (Imagen A-1), dificultad para la marcha con lateropulsion derecha y dificultades para las labores manuales que implicaban motricidad fina, antecedente de síndrome de sjogren primario diagnosticado hace 3 años en el contexto de síntomas secos orales y oculares, Anti Ro, Anti La y Factor reumatoide positivo y biopsia glándula labial interpretada con sialoadenitis crónica linfocítica clasificación de Chisholm y Mason III. En tratamiento sintomático. Al examen físico se observa como hallazgos positivos xerostomía, incremento del polígono de sustentación, adiadococinesia, hiporreflexia generalizada, entre los paraclínicos se realizan: Anas 1/1260 diluciones en patrón moteado; Hemograma con leucopenia 2800 células/mm³; Acido fólico normal; Vitamina B 12 normal; VDRL no reactivo; IgM toxoplasma negativo; Antígeno criptococo negativo; HTLV I y II negativo; Elisa HIV negativo; Liquido cefalorraquídeo normal; PCR micobacteria tuberculosa negativo; Creatinina 0,8 mg/dl; Electrolitos séricos normales; TSH normal; Anti DNA negativo; PPD negativa; Perfil síndrome antifosfolípido negativo; Electromiografía y neuroconducciones extremidades con polineuropatía sensitivo motora; RNM cerebral simple y con contraste: Atrofia hemisferio cerebeloso derecho (Imagen 3-3); TAC de tórax protocolo alta resolución: Lesiones quísticas en parénquima pulmonar, opacidades intersticiales en bases pulmonares compatible con neumonía intersticial (Imagen 3-28 a 3-30). Estudio histopatológico con conclusión de neumonía intersticial linfocítica (Imagen 3-31 a 3-33). Se inicio tratamiento con rituximab 375 mg/m² semanal por 4 dosis, con evolución clínica satisfactoria manifestada como mejoría de la marcha y de la motricidad fina, además de la desaparición de la lesiones en parénquima pulmonar en control radiológico a los 6 meses.

Imagen A-1: Disgrafía



Caso clinico 3

Paciente femenina de 71 años de edad quien refiere cuadro clínico de 1 año de evolución de aumento del polígono de sustentación con incapacidad para la marcha y postración en cama, diadacocinesia, disimetría, antecedente de síndrome de sjogren diagnosticado hace 2 años en el contexto de Anti Ro positivo, Anti La positivo, ANAS positivo, FR positivo y biopsia de glandula salival menor con sialoadenitis crónica linfocítica clasificación de Chisholm y Mason III, al examen físico paciente en malas condiciones generales, postrada en cama, disimetría, hiporreflexia generalizada y sarcopenia severa, paraclínicos revelan Hemograma con leucopenia 2200 células/mm³; Acido fólico normal; Vitamina B 12 normal; VDRL no reactivo; IgM toxoplasma negativo; Antígeno criptococo negativo; HTLV I y II negativo; Elisa HIV negativo; Liquido cefalorraquídeo normal; PCR micobacteria tuberculosa negativo; Creatinina 0,4 mg/dl; Electrolitos séricos normales; TSH normal; Anti DNA negativo; PPD negativa; electroforesis de proteínas con gamapatia monoclonal; Perfil síndrome antifosfolípido negativo; Electromiografía y neuroconducciones extremidades con polineuropatía sensitivo motora; RNM cerebral simple y con contraste: Lesiones en sustancia blanca hiperintensas en T2, hipointensas en T1 (Imagen 3-11 y 3-12), se diagnostica compromiso del sistema nervioso periférico y

central difuso por síndrome de sjogren, se decide inicio de bolos de Ciclofosfamida 0,5 g/m² cada mes por 6 meses, sin mejoría clínica.

Caso clínico 4

Paciente femenina de 63 años de edad quien refiere cuadro clínico de 6 meses de evolución de dificultades para tragar alimentos solidos, aumento del polígono de sustentación y disimetría, antecedente de síndrome de sjogren primario en el contexto de Anti Ro positivo, Anti La positivo, ANAS positivos, FR positivo, a la revisión por sistema referia parestesias en extremidades, al examen físico se encuentra alteración de la marcha por incremento del polígono de sustentación, sinovitis en segunda metacarpofalanga bilateral, paraclínicos con esofagograma con bario sin alteración, videofluoroscopia con presencia de residuos alimentarios postdeglucion y aspiración traqueal, Hemograma normal; Acido fólico normal; Vitamina B 12 normal; VDRL no reactivo; IgM toxoplasma negativo; Antígeno criptococo negativo; HTLV I y II negativo; Elisa HIV negativo; Líquido cefalorraquídeo normal; PCR micobacteria tuberculosa negativo; Creatinina 1,2 mg/dl; Electrolitos séricos normales; TSH normal; Anti DNA negativo; PPD negativa; electroforesis de proteínas con gamapatia monoclonal; Perfil síndrome antifosfolípido negativo; Electromiografía y neuroconducciones extremidades con polineuropatía sensitivo motora; RNM cerebral simple y con contraste con lesiones en sustancia blanca hiperintensas en T2 e hipointensas en T1 (Imagen 3-9 y 3-10), la paciente no acepta tratamiento inmunomodulador, se observa progresión de la sintomatología hasta la postración en cama y muerte secundaria las complicaciones inherentes.

Caso clínico 5

Paciente femenina de 64 años quien refiere cuadro de 2 años de evolución de síntomas secos dados por xeroftalmia y xerostomía, artralgias de carácter inflamatorio en manos y rodillas, adicionalmente refiere disestesias en miembros inferiores, perdida subjetiva de memoria, al examen físico se objetiviza xerostomía, sinovitis en metacarpofalancas segunda y tercera bilateral y rodillas, se inician estudios con perfil inmunológico evidenciándose ANAs positivos patrón moteado en títulos 1/1250, con ENAs positivos con Ro y La en títulos altos (116 UI y 94UI respectivamente), biopsia de glandula salival menor con sialoadenitis crónica linfocítica clasificación de Chisholm y Mason IV, se

objetiviza pérdida de la memoria reciente en estudio por clínica de memoria, estudio radiológico de rodillas y manos normales, con factor reumatoide levemente positivo 32 UI/l, anti DNA negativo, electromiografía compatible con polineuropatía sensitiva con degeneración axonal, biopsia de nervio sural, documentándose vasculitis linfomonocítica asociada, Hemograma normal; Acido fólico normal; Vitamina B 12 normal; VDRL no reactivo; IgM toxoplasma negativo; Antígeno criptococo negativo; HTLV I y II negativo; Elisa HIV negativo; Líquido cefalorraquídeo normal; PCR micobacteria tuberculosa negativo; Creatinina normal; Electrolitos séricos normales; TSH normal; Anti DNA negativo; PPD negativa; Perfil síndrome antifosfolípido negativo; RNM cerebral contrastada interpretada como lesiones inespecíficas en lobulos occipitales (Imagen 3-23, 3-24 y 3-25), se diagnostica vasculitis asociada a síndrome de Sjogren y compromiso del sistema nervioso central, por lo que se indica bolos de Ciclofosfamida 0,5 g/m² cada mes por 6 meses, con franca mejoría adicional de síntomas neuropáticos, disminución de disestesias, mejoría de síntomas secos, se descartan patologías asociadas con electroforesis de proteínas normales, se descarta linfoma no hodgkin asociado, con Electromiografía de control al año de iniciada la ciclofosfamida dentro de límites normales, con evidencia de atrapamiento de nervio mediano derecho compatible con síndrome de túnel del carpo leve, títulos de anticuerpos en descenso, con ANAS en títulos 1/160, Ro y La levemente positivos.

Caso clinico 6

Paciente masculino de 42 años de edad con antecedente de síndrome de sjogren primario diagnosticado hace 5 años en el contexto de síntomas secos oral y oculares, ulcera corneal, Anti Ro positivos, ANAS positivos, biopsia de glandula salival menor con sialoadenitis linfocítica crónica clasificación de Chisholm y Mason III, refiere cuadro clínico de 1 año de evolución de queja subjetiva de memoria, alteración en la marcha al examen físico se encuentra aumento del polígono de sustentación y alteraciones en la motricidad fina, se objetiviza alteración de la memoria reciente en estudio en clínica de memoria, Hemograma normal; Acido fólico normal; Vitamina B 12 normal; VDRL no reactivo; IgM toxoplasma negativo; Antígeno criptococo negativo; HTLV I y II negativo; Elisa HIV negativo; Líquido cefalorraquídeo normal; PCR micobacteria tuberculosa negativo; Creatinina normal; Electrolitos séricos normales; TSH normal; Anti DNA negativo; PPD negativa; Perfil síndrome antifosfolípido negativo; RNM cerebral contrastada interpretada como atrofia cerebelosa difusa (Imagen 3-2, 3-8, 3-21 y 3-22),

se decide inicio de terapia inmunomoduladora con rituximab 375 mg/m² semanal por 4 dosis, con evolución clínica satisfactoria manifestada como no progresión de los síntomas clínicos.

Caso clinico 7

Paciente femenina de 48 años con historia previa de síntomas secos, dados por xerostomía, xeroftalmia, desde 5 años atrás con diagnóstico de síndrome sjogren primario en el contexto de síntomas, ANAS positivos, Anti La positivos, con biopsia de glándula salival menor con sialoadenitis crónica linfocítica clasificación de Chisholm y Mason III, quien es remitida a consulta de reumatología por cuadro de cefalea global intensa con signos de alarma, sin pérdida de la conciencia, remitida al servicio de urgencias por cefalea con síntomas de alarma al examen físico sin alteraciones evidentes más allá de boca seca, se realiza TAC de cráneo simple sin encontrarse alteraciones, RNM cerebral simple y contrastada con hallazgo de trombosis aguda de senos venosos, y lesiones hiperintensas en T2 en sustancia blanca (Imagen 3-17 a 3-20), se completan estudios con hemograma con leucopenia de 1950 cel/mm³, ANAS positivos 1/1280, Anti RO positivo 82.7 UI, resto de ENAs negativos, de igual forma se estudia posible Síndrome antifosfolípido con 2 pruebas negativas para Anticuerpos anticardiolipinas, anticuerpos antifosfolípidicos, anticoagulante lúpico y B2 glicoproteína I. Así mismo pruebas de trombofilia negativa, con factor V de Leiden negativo, proteína C y S normales, Anti DNA negativo, se decide inicio de anticoagulación con warfarina, se considera complicación extraglandular del síndrome de sjogren primario se adiciona terapia inmunomoduladora con rituximab 375 mg/m² semanal por 4 dosis, con estabilización de los síntomas clínicos, se continúa anticoagulación oral de forma indefinida.

Caso clinico 8

Paciente masculino de 25 años de edad con antecedente de síndrome de sjogren diagnosticado hace 3 años en el contexto de síntomas secos orales y oculares, Anti Ro positivos, Anti La positivos, y factor reumatoideo positivo con confirmación histológica de sialoadenitis linfocítica crónica clasificación de Chisholm y Mason II, quien refiere cuadro clínico de 1 mes de evolución de sensación de vértigo subjetivo, cefalea con signos de alarma y cambios comportamentales, al examen físico se encuentra como única

alteración, xerostomía, se realizan paraclínicos encontrando Hemograma con leucopenia 2100 cel/mm³; Acido fólico normal; Vitamina B 12 normal; VDRL no reactivo; IgM toxoplasma negativo; Antígeno criptococo negativo; HTLV I y II negativo; Elisa HIV negativo; Líquido cefalorraquídeo normal; PCR micobacteria tuberculosa negativo; Creatinina normal; Electrolitos séricos normales; TSH normal; Anti DNA negativo; PPD negativa; Perfil síndrome antifosfolípido negativo; RNM cerebral contrastada interpretada como lesiones en sustancia blanca hiperintensas en T2 (Imagen 3-4 a 3-6), se decide inicio de terapia inmunomoduladora con Ciclofosfamida 0,5 g/m² cada mes por 6 meses sin respuesta clínica favorable, dado por persistencia y empeoramiento de los síntomas clínicos.

Caso clinico 9

Paciente femenino de 58 años de edad con antecedente de síndrome de Sjögren primario diagnosticado hace 2 años en el contexto de síntomas secos orales y oculares, anti Ro positivo, Anti La positivo, Factor reumatoide positivo, biopsia de glándula salival menor con sialoadenitis crónica linfocítica clasificación de Chisholm y Mason III quien presenta cuadro clínico de 1 semana de disminución de la fuerza y sensibilidad inferior al ombligo, al examen físico se encuentra xerostomía y al examen neurológico se aprecia un nivel sensitivo y motor a nivel de T10, se completa estudios con Hemograma normal; Acido fólico normal; Vitamina B 12 normal; VDRL no reactivo; Elisa HIV negativo; Líquido cefalorraquídeo normal; PCR micobacteria tuberculosa negativo; Creatinina normal; Electrolitos séricos normales; TSH normal; Anti DNA negativo; PPD negativa; Perfil síndrome antifosfolípido negativo; electroforesis de proteínas con gamapatía monoclonal, RNM de columna vertebral interpretada como alteración en la intensidad de señal, de la secuencia de T1 porción inferior médula espinal dorsal y cono medular con tendencia a la coalescencia compatible con mielitis transversa (Imagen 3-26 a 3-27), se decide inicio de terapia inmunomoduladora con rituximab 375 mg/m² semanal por 4 dosis, con mejoría de los síntomas neurológicos con recuperación de la fuerza y sensibilidad al cabo de 6 meses.

Caso clinico 10

Paciente masculino de 33 años de edad, quien refiere cuadro de 8 meses de evolución consistente en parestesias en miembros inferiores asociado a debilidad progresiva de miembros inferiores e inestabilidad para la marcha, quien hace 6 meses presenta cuadro de dificultad respiratoria progresiva, con falla respiratoria hipodinámica, asociado

compromiso de musculatura respiratoria, que requiere manejo inicial con bolos de metilprednisolona 500 mg iv por 5 días sin mejoría y deterioro de patrón respiratorio con gasimetría arterial que evidenciaba acidosis respiratoria con hipercapnia severa e hipoxemia, electromiografía compatible con polineuropatía motora de predominio axonal, con títulos de Ro elevados 165 UI, adicionalmente ANAS positivos 1/160 patrón moteado, razón por la cual se decide en hospitalización inicio de bolos de inmunoglobulina ante sospecha de polineuropatía de origen autoinmune, recibiendo en total 2 gr de inmunoglobulina IV, y adicionalmente soporte ventilatorio mecánico no invasivo, con mejoría de cuadro respiratorio, motivo por el cual es dado de alta, asistiendo por primera vez a la consulta de reumatología de la universidad nacional, donde refiere cuadro de 20 días de incremento de parestesias y debilidad en miembros inferiores, adicionalmente con síntomas secos orales y oculares, incremento del polígono de sustentación, deterioro cognoscitivo, razón por la cual se decide hospitalizar, documentándose nuevamente en electromiografía y neuroconducciones neuropatía motora de predominio axonal, con ANAS no reactivos, pero con evidencia de anti Ro fuertemente positivo 124 UI, de la misma manera se considera descartar otras causas de polineuropatía, realizándose ANCAs negativos, Anti DNA negativo, Complemento C3 y C3 normales, con Perfil virológico para Hepatitis B y C negativo, electroforesis de proteínas normales, CPK 52.9 U/L normal, CK-MB 11.8 U/l normal, LDH 144 normal, con resonancia magnética nuclear cerebral con lesiones en sustancia blanca hiperintensas en T2 (Imagen 3-13 a 3-16), biopsia de glandula salival menor la cual es compatible con sialoadenitis crónica linfocítica grado IV por clasificación de Chisholm Mason, se toma biopsia de nervio sural con evidencia de neuropatía desmielinizante con foco de vasculitis, confirmándose diagnóstico de síndrome de Sjogren, asociado a manifestaciones neurológicas centrales y periféricas con compromiso de nervio periférico. Se decide entonces inicio de Rituximab 375 mg/m² semanal por 4 dosis, con mejoría sintomática significativa, mejoría de compromiso de fuerza de MMII con fuerza inicial 3/5, con fuerza actual en MMII 5/5.

Tabla A-1: Resumen casos clínicos.

Caso clínico	Sexo	Edad (años)	Ac positivos	Tiempo entre sicca y síntomas neurológicos (meses)	Síntomas	RNM	Extraglandular	Tratamiento	Respuesta
1	Femenino	42	Ro La ANAS FR	4	Disminución agudeza visual, debilidad extremidades, cefalea, aumento del polígono de sustentación, ataxia, diplopía	Lesión hiperintensa en T2 en región inferior bulbo	Polineuropatía sensitiva motora	Rituximab	Estabilización síntomas
2	Masculino	28	Ro La ANAS FR	12	Aumento del polígono de sustentación, cefalea, diadiacocinesia, dismetría.	Atrofia hemisferio cerebeloso derecho	Polineuropatía sensitiva motora Compromiso parenquimatoso pulmonar	Rituximab	Estabilización síntomas
3	Femenino	71	Ro La ANAS FR	26	Aumento del polígono de sustentación, diadiacocinesia, dismetría, postración en cama	Lesiones hiperintensas en sustancia blanca en T2	Polineuropatía sensitiva motora Gamapatía monoclonas Leucopenia	Ciclofosfamida	No mejoría clínica
4	Femenino	63	Ro La ANAS FR	32	Trastorno de la deglución, dismetría, aumento del polígono de sustentación	Lesiones en sustancia blanca hiperintensas en T2	Polineuropatía periférica	Ninguno	Progresión de la enfermedad
5	Femenino	64	Ro La ANAS	24	Vértigo, disestesias en 4 extremidades.	Lesiones en sustancia blanca hiperintensas en T2	Polineuropatía periférica Artritis	Ciclofosfamida	Estabilización síntomas
6	Masculino	42	Ro ANAS	60	Queja memoria Compromiso cognoscitivo	Atrofia cerebelosa	Polineuropatía periférica	Rituximab	Estabilización síntomas
7	Femenino	48	La ANAS	60	Cefalea con síntomas de alarma	Trombosis seno venoso, lesiones en sustancia blanca hiperintensas en T2	Leucopenia	Rituximab Hidroxicloroquina	Estabilización síntomas
8	Masculino	25	Ro La FR	36	Vértigo, cefalea, cambios comportamentales	Lesiones en sustancia blanca hiperintensas en T2	Leucopenia	Ciclofosfamida	Progresión de la enfermedad
9	Femenino	58	Ro La FR	24	Nivel sensitivo motor a nivel T10	Mielitis transversa	Gamapatía monoclonal	Rituximab	Mejoría clínica
10	Masculino	33	Ro FR	8	Parestesias, debilidad muscular, incremento del polígono de sustentación, falla respiratoria hipodinámica	Lesiones en sustancia blanca hiperintensas en T2	Leucopenia	Rituximb	Mejoría clínica

Bibliografía

1. Escudero D, Latorre P, Codina M, Coll-Canti J, Coll J. Central nervous system disease in Sjogren's syndrome. *Ann Med Interne (Paris)* 1995;146(4):239-42.
2. Lafitte C, Amoura Z, Cacoub P, Pradat-Diehl P, Picq C, Salachas F, et al. Neurological complications of primary Sjogren's syndrome. *J Neurol* 2001;248(7):577-84.
3. Ramos-Casals M, Solans R, Rosas J, Camps MT, Gil A, Del Pino-Montes J, et al. Primary Sjogren syndrome in Spain: clinical and immunologic expression in 1010 patients. *Medicine (Baltimore)* 2008;87(4):210-9.
4. Alexander EL, Craft C, Dorsch C, Moser RL, Provost TT, Alexander GE. Necrotizing arteritis and spinal subarachnoid hemorrhage in Sjogren syndrome. *Ann Neurol* 1982;11:632-5.
5. Alexander EL, Alexander GE. Aseptic meningoencephalitis in primary Sjogren's syndrome. *Neurology* 1983;33:593-8.
6. Konttinen YT, Kinnunen E, von Bonsdorff M, Lillqvist P, Immonen I, Bergroth V, et al. Acute transverse myelopathy successfully treated with plasmapheresis and prednisone in a patient with primary Sjogren's syndrome. *Arthritis Rheum* 1987;30:339-44.
7. Alexander E, McFarland H. Sjogren's syndrome mimicking multiple sclerosis. *Ann Neurol* 1990;27:587-8.
8. Pierot L, Sauve C, Leger JM, Martin N, Koeger AC, Wechsler B, et al. Asymptomatic cerebral involvement in Sjogren's syndrome: MRI findings of 15 cases. *Neuroradiology* 1993;35:378-80.
9. Alexander EL, Ranzenbach MR, Kumar AJ, Kozachuk WE, Rosenbaum AE, Patronas N, et al. Anti-Ro(SS-A) autoantibodies in central nervous system disease associated with Sjogren's syndrome (CNS-SS): clinical

10. Delalande S, de Seze J, Fauchais AL, Hachulla E, Stojkovic T, Ferriby D, et al. Neurologic manifestations in primary Sjogren syndrome: a study of 82 patients. *Medicine (Baltimore)*. 2004;83:280–91.
11. Segal B, Carpenter A, Walk D. Involvement of nervous system. Pathways in primary Sjogren's syndrome. *Rheum Dis Clin N Am*. 2008;34:885–906.
12. Mori K, Iijima M, Koike H, Hattori N, Tanaka F, Watanabe H. The wide spectrum of clinical manifestations in Sjogren's síndrome associated neuropathy. *Brain*. 2005;128:2518–34.
- 13.

22. R. G. Hull, S. H. Morgan, A. E. Harding, and G. R. Hughes, "Sjogren's syndrome presenting as a severe sensory neuropathy including involvement of the trigeminal nerve," *British Journal of Rheumatology*, vol. 23, pp. 301–303, 1984.
23. D. Vincent, P. Loron, A. Awada, and J. C. Gautier, "Recurrent multiple paralysis of cranial nerves.

34. T. Uchihara, S. Yoshida, and H. Tsukagoshi, "Bilateral facial paresis with Sjogren's syndrome," *Journal of Neurology*, vol. 236, no. 3, article 186, 1989.
35. S. I. Mellgren, D. L. Conn, J. C. Stevens, and P. J. Dyck, "Peripheral neuropathy in primary Sjogren's syndrome," *Neurology*, vol. 39, no. 3, pp. 390–394, 1989.
36. A. P. Andonopoulos, G. Lagos, A. A. Drosos, and H. M. Moutsopoulos, " The spectrum of neurological involvement in Sjogren's syndrome," *British Journal of Rheumatology*, vol. 29, pp. 21–23, 1990.
37. S. Flint and C. Scully, "Isolated trigeminal sensory neuropathy: a heterogeneous group of disorders," *Oral Surgery, Oral Medicine, and Oral Pathology*, vol. 69, no. 2, pp. 153–156, 1990.
38. M. Mukai, A. Sagawa, Y. Baba et al., "Neuro-psychiatric symptom associated with primary Sjogren's syndrome," *Ryumachi*, vol. 30, no. 2, pp. 109–118, 1990.
- 39.

46. E. Mauch and M. Trendel, "Unilateral sensory neuropathy of the trigeminal nerve as the leading symptom of primary Sjogren syndrome ("sicca syndrome")," *Nervenarzt*, vol. 58, no. 5, pp. 322–325, 1987.
47. P. Bakouche, J. P. Ferroir, and A. Guillard, "Multiple and recurrent paralysis of cranial nerves: primary Gougerot-Sjogren syndrome," *Revue Neurologique*, vol. 150, pp. 728–731, 1994.
48. Y. Matsukawa, S. Nishinarita, and T. Horie, "Abducent and trochlear palsies in a patient with Sjogren's syndrome," *British Journal of Rheumatology*, vol. 34, no. 5, pp. 484–485, 1995.
49. T. Harada, T. Ohashi, R. Miyagishi et al., "Optic neuropathy and acute transverse myelopathy in primary Sjogren's syndrome," *Japanese Journal of Ophthalmology*, vol. 39, no. 2, pp. 162–165, 1995.
50. Y. Tajima, Y. Mito, Y. Owada et al., "Neurological manifestations of primary Sjogren's Japanese patients," *Internal Medicine*, vol. 36, pp. 690–693, 1997.
51. J. Rojas-Rodriguez, M. Garcia-Carraso, E. S. Ramirez et al., "Optic neuropathy in a child with primary Sjogren's syndrome," *Revue du Rhumatisme*, vol. 65, pp. 355–357, 1998.
- 52.

58. M. Hadithi, F. Stam, and A. J. M. Donker, "Sjogren's syndrome: an unusual cause of Bell's palsy," *Annals of the Rheumatic Diseases*, vol. 60, pp. 724–725, 2001.
59. C. La tte, Z. Amoura, P. Cacoub et al., "Neurological complications of primary Sjogren's syndrome," *Journal of Neurology*, vol. 248, no. 7, pp. 577–584, 2001.
60. Y. Kadota, AM. Tokumaru, K. Kamakura et al., "Primary Sjogren's syndrome initially manifested by optic neuritis: MRI ndings," *Neuroradiology*, vol. 44, no. 4, pp. 338–341, 2002.
61. K. Maeda, M. Yamahira, Y. Murata, T. Uto, and H. Yasuda, "A case of retrobulbar optic neuritis associated with Sjogren syndrome which remitted spontaneously," *No To Shinkei*, vol. 54, no. 11, pp. 997–1001, 2002.
62. J. M. Anaya, L. A. Villa, L. Restrepo, J. F. Molina, R. D. Mantilla, and S. Vargas, "Central nervous system compromise in primary Sjogren's syndrome," *Journal of Clinical Rheumatology*, vol. 8, pp. 189–196, 2002.
63. C. Yanagihara, K. Nakaji, and Y. Nishimura, "A patient with primary Sjogren's syndrome featuring polyneuropathy and oculomotor paralysis and associated with asymptomatic le middle cerebral artery stenosis," *Rinsho Shinkeigaku*, vol. 42, no. 3, pp. 216–220, 2002.
- 64.

70. A. Galbussera, L. Tremolizzo, E. Tagliabue et al., "Third cranial nerve palsy? Look for a sicca syndrome," *Journal of the Neurological Sciences*, vol. 253, no. 1-2, pp. 88–89, 2007.
71. J.-A. C. Pournaras, J. D. Vaudaux, and F. Borruat, "Bilateral sequential optic neuropathy as the initial manifestation of the Sjogren syndrome," *Klinische Monats blatterfur Augen- heilkunde*, vol. 224, no. 4, pp. 337–339, 2007.
72. F. Gokc ay, N. Celebisoy, A. Gokcay et al., "Primary Sjogrens syndrome presenting as neuromyelitis optica," *Pediatric Neurology*, vol. 36, pp. 58–60, 2007.
73. B. Arabshahi, A. N. Pollock, D. D. Sherry et al., "Devic disease in a child with primary Sjogren syndrome," *Journal of Child Neurology*, vol. 21, pp. 285–286, 2006.
74. B.Barroso, "Primary Sjogren's síndrome mimicking neuromyelitis optica," *European Journal of Internal Medicine*, vol. 18, no. 6, pp. 507–508, 2007.
75. T. H. Teo, N. Yassin, C. W. Yip, and L. L. Chan, "MR findings in acute oculomotor neuropathy, leading to a diagnosis of Sjogren syndrome," *Neurology*, vol. 71, no. 23, p. 1927, 2008.
- 76.

83. H. Kato, H. Ichikawa, D. Hayashi, T. Yamazaki, Y. Ohnaka, and M. Kawamura, "A 25-year-old woman with primary

93. I. M. Cojocaru, G. Socoliuc, V. Sapira, and M. Cojocaru, "Primary Sjogren's syndrome or multiple sclerosis? Our experience concerning the dilemma of clinically isolated syndrome.," *Romanian Journal of Internal Medicine*, vol. 49, no. 4, pp. 301– 318, 2011.

94.

103. G. Mallucci, D. Franciotta, A. Romani, M. Ceroni, and R. Bergamaschi, "Anti-aquaporin-4 antibody-positive recurrent isolated optic neuritis and primary Sjogren's syndrome," *Journal of Neurology*, vol. 259, no. 8, pp. 1740–1741, 2012.
104. C. Briani, M. Cacciavillani, and R. Gasparotti, "MRI evidence of trigeminal sensory neuropathy in Sjogren's syndrome," *Clinical Neurophysiology*, vol. 124, no. 8, pp. 1703–1705, 2013.
105. E. P. Flanagan, T. J. Kaufmann, and B. M. Keegan, "Sjogren's syndrome with trigeminal neuropathy: motor involvement," *Practical Neurology*, vol. 13, no. 5, pp. 340–342, 2013.
106. W. Q. Tang and S. H. Wei, "Primary Sjogren's syndrome related optic neuritis," *International Journal of Ophthalmology*, vol. 6, pp. 888–891, 2013.
107. J. R. Kaplan, R. Rosenberg, E. Reinitz et al., "Invited review: peripheral neuropathy in Sjogren's syndrome," *Muscle and Nerve*, vol. 13, no. 7, pp. 570–579, 1990.