

Síndrome de Sjögren

Hèctor Corominas, Ramon Fíguls y Manel Riera

Unitat de Reumatologia. Hospital Dos de Maig. Barcelona. España.

El síndrome de Sjögren es una enfermedad sistémica autoinmunitaria que se caracteriza por queratoconjuntivitis seca, xerostomía y un amplio espectro de signos y síntomas que se traduce en una enfermedad muy heterogénea. La forma leve con afección de mucosas es la más frecuente, pero existen patrones más severos y activos, que se manifiestan por afección extraglandular, con peor pronóstico. El espectro clínico incluye afección de mucosas, fenómeno de Raynaud, parotidomegalia o artritis, pero puede agravarse por afección neurológica, pulmonar o renal. El tratamiento inicial incluye el tratamiento tópico con lágrimas artificiales, pomadas nocturnas, hasta fármacos sialogogos para la afección glandular importante, mientras que la afección sistémica grave precisa de tratamiento inmunosupresor. Recientemente han aportado datos relevantes sobre la utilización de fármacos biológicos en el tratamiento de casos severos y pertinaces.

Palabras clave: Síndrome de Sjögren. Queratoconjuntivitis seca. Xerostomía.

Sjögren's Syndrome

Sjögren's syndrome is a systemic autoimmune disease that is characterized by the presence of keratoconjunctivitis sicca, xerostomy and a large spectrum of signs and symptoms that translate into a very heterogeneous disease. The mild form that affects mucosal tissues is the most frequent, but there are more severe and active patterns, manifested by the presence of extraglandular affection with a worse prognosis. The clinical spectrum includes anything from mucosal alterations, Raynaud's phenomenon, parotid enlargement or arthritis, but can be aggravated by the presence of neurological, lung or renal affection. Initial therapy includes topical treatment with

artificial tears, nocturnal cream and drugs that stimulate secretion for important glandular affection, while severe systemic affection merits immunosuppressant therapy. There has been recent evidence that biologic therapy is useful for the treatment of severe and resistant cases.

Key words: Sjögren's syndrome. Keratoconjunctivitis sicca. Xerostomy.

Introducción

El síndrome de Sjögren (SS) es una enfermedad autoinmunitaria sistémica que se caracteriza por sequedad ocular y bucal por afección de glándulas exocrinas, pero puede presentar diferentes manifestaciones extraglandulares más activas y graves que condicionan el pronóstico de la enfermedad a largo plazo.

La primera aproximación al síndrome de Sjögren se atribuye a Johann Mickulicz hacia 1888, que describió un varón con tumefacción de glándulas parótidas relacionado con infiltrados de células pequeñas. Posteriormente, en 1933, el oftalmólogo danés Henrick Sjögren describió específicamente a 19 pacientes mujeres con queratoconjuntivitis seca y sequedad bucal¹.

La enfermedad afecta de manera predominante a mujeres posmenopáusicas, con una tasa de incidencia de 5 casos/100.000 habitantes. La prevalencia en Europa en diferentes grupos poblacionales oscila alrededor de un 0,6-3,3% según los criterios utilizados^{2,3}, aunque tras la aceptación de los criterios euroamericanos de 2002 esta prevalencia desciende⁴.

Etípatogenia

La etípatogenia de la enfermedad es multifactorial. Actualmente, está bien aceptada la teoría que explica la infiltración de glándulas salivales y lagrimales por células linfoplasmocitarias. Ésta destruye de manera progresiva las glándulas exocrinas, hecho que se traduce en sequedad ocular (queratoconjuntivitis seca) y sequedad bucal (xerostomía). Además, hay infiltración de las glándulas exocrinas por linfocitos T, junto con una hiperestimulación de linfocitos B. Sin embargo, la heterogeneidad de

Correspondencia: Dr. H. Corominas.
Unitat de Reumatologia. Hospital Dos de Maig.
Dos de Maig, 301. 08028 Barcelona. España.
Correo electrónico: vancor@yahoo.com

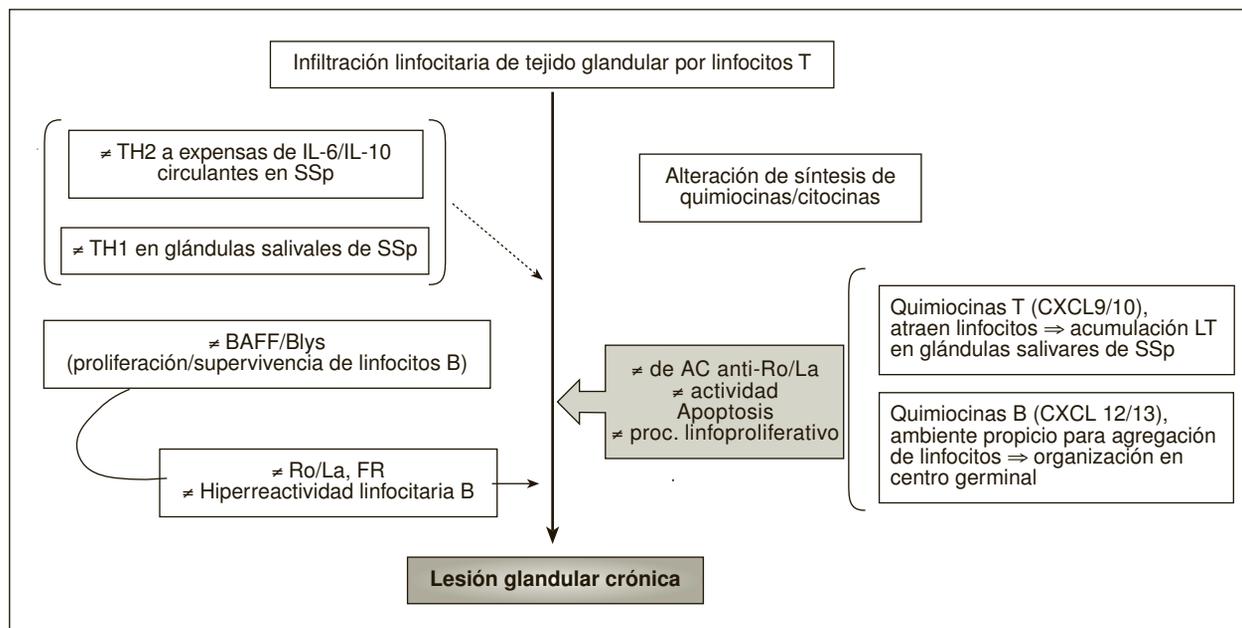


Figura 1. Hipótesis de etiopatogénesis del síndrome de Sjögren primario.

la enfermedad no puede ser explicada por un solo mecanismo desencadenante.

Se han planteado diferentes teorías que justifican una alteración de la respuesta autoinmunitaria. Por una parte, se producen: *a)* alteración del reconocimiento inmunitario, ya sea por la presencia de factores intrínsecos (autoantígenos) o extrínsecos (infecciones virales); *b)* alteración de la respuesta inmunitaria adquirida: por alteración del repertorio de TCR y linfocitos T o por disfunción de los linfocitos B, ya sea por incremento de células plasmáticas circulantes, retención de células B de memoria CD27, selección anormal de receptores o pérdida de selección de los mecanismos de hipermutación; *c)* alteración de la regulación de la respuesta inmunitaria, por alteración en la actividad de citocinas: incremento de expresión en sangre periférica de Th2, predominio de respuesta glandular Th1, haplotipo GCC del gen de interleucina (IL) 10; por alteración de quimiocinas, incremento del factor estimulador de células B (BAFF/Blys), incremento de expresión de quimiocinas de linfocitos B y linfocitos T; *d)* factores genéticos: el SS es una enfermedad poligénica, pero entre los genes implicados destacan los haplotipos DRw52, DR2, DR3, B8 en pacientes que presentan anticuerpos anti-Ro y anti-La. Además, se han descrito diferentes polimorfismos en genes que predisponen a presentar SS, como el que codifica por IL-10 o factor de necrosis tumoral (TNF)⁵; *e)* entre los factores externos virales ampliamente estudiados, se ha descrito como factores etiológicos de desarrollo de la enfermedad las infecciones por virus del grupo herpes (VEB, HV6, CMV), virus de la hepatitis (VHC, VHB),

parvovirus B19, enterovirus (Coxsackie) y retrovirus como VIH y HTLV-1 (virus de la leucemia humana)^{6,7}; *f)* autoantígenos, como la presencia ampliamente aceptada de ribonucleoproteínas Ro/La, pero también por la presencia de fodrin y acuaporinas, y *g)* disfunción de linfocitos B: este factor basa su consistencia en que la proliferación de células B policlonal puede transformarse en bandas B oligoclonales o monoclonales⁸⁻¹⁰. Como se ha comentado, estos siete factores parecen tener algún papel en el desarrollo de la enfermedad, y probablemente la coincidencia de más de uno de ellos parece ser la explicación. De todos modos, el factor que parece desempeñar un papel clave en modificar el curso que va desde la infiltración linfocitaria inicial de tejido glandular por linfocitos T en los pacientes con SS hasta el desarrollo de lesión glandular crónica es el incremento de BAFF/Blys, que incrementa la proliferación y la supervivencia de linfocitos B y produce mayor apoptosis y destrucción glandular. La interacción de todos estos mecanismos etiopatogénicos implicados se observa en la figura 1.

Sospecha diagnóstica y manifestaciones clínicas

Las manifestaciones clínicas del SS son muy heterogéneas. Sin duda, ante manifestaciones como queratoconjuntivitis seca y xerostomía, se debe buscar otras manifestaciones extraglandulares como púrpura cutánea, parotidomegalia, artritis no erosiva, fenómeno de Raynaud, fibrosis pulmonar, enfermedad periodontal, poli-

1. Síntomas orales (una respuesta positiva)
Sensación de boca seca > 3 meses Parotidomegalia recurrente Ingesta constante de líquidos
2. Síntomas oculares (una respuesta positiva)
Sensación de ojos secos > 3 meses Sensación de arenilla ocular Uso de lágrimas artificiales > 3 veces al día
3. Síntomas oculares (una prueba positiva)
Test de Schirmer \leq 5 mm los 5 m Puntuación \geq 4 en tinción rosa de Bengala (escala Bijsterveld)
4. Alteraciones de glándulas salivales (una prueba positiva)
Gammagrafía parotídea déficit difuso de captación (III-IV) Sialografía con alteraciones difusas ductales y acinares Flujo salival sin estimular de 1,5 ml o menos en 15 segundos
5. Histopatología
Biopsia de glándula salival (escala de Chisholm y Mason)
6. Inmunología (una prueba positiva)
Anti-Ro/SS-A Anti-Ro/SS-B
Es necesario cumplir 4-6 criterios incluyendo el 5 o 6. Si se cumplen 3 se considera Sjögren probable

Figura 2. Criterios clasificatorios americano-europeos 2002.

neuropatía mixta, candidiasis oral o incluso fiebre de origen desconocido, entre otras, con el fin de diagnosticar precozmente un SS primario¹¹. A menudo, la sintomatología glandular no es el motivo de consulta, lo que motiva retrasos en el diagnóstico y, consecuentemente, en ocasiones, peor pronóstico. Por otro lado, el SS secundario se debe sospechar en pacientes con afección glandular que sufren algún otro proceso autoinmunitario como artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico o esclerosis sistémica. También se debe sospechar en pacientes con hepatitis viral C, cirrosis biliar primaria, VIH, hepatitis autoinmunitaria, linfoma B, gammapatía monoclonal, tiroiditis de Hashimoto, crioglobulinemia o bloqueo cardíaco congénito¹²⁻¹⁴.

Las manifestaciones clínicas glandulares no se limitan sólo a xerostomía o queratoconjuntivitis seca en un 90% de los casos, sino que la sequedad se presenta también en forma de xerosis cutánea, xerofaringe, sequedad laríngea y xerosis nasal o genital. Los pacientes con SS presentan a menudo artralgas o artritis no erosiva, monoarticular u oligoarticular, que afecta mayoritariamente a las articulaciones metacarpofalángicas e interfalángicas proximales y distales. En otras ocasiones, el patrón heterogéneo de la enfermedad incluye un síndrome febril (40%) de origen desconocido, probablemente debido al incremento de citocinas circulantes. La vasculitis es una manifestación ocasional en forma de púrpura palpable en extremidades inferiores, frecuente en pacientes jóvenes que acuden con crioglobulinemia asociada. La neuropatía periférica (30%) es lenta insidiosa y rebelde al tratamiento. Se presenta frecuente-

mente como polineuropatía mixta sensitivomotriz leve, simétrica y distal; destaca el cuadro sensitivo en las piernas. Se produce por vasculitis que afecta a los vasos nervorum y requiere la confirmación diagnóstica mediante electromiografía (EMG). La neuropatía sensitiva pura se produce por infiltración ganglionar linfocitaria de la raíz dorsal. Además, existe otro patrón de neuropatía periférica menos frecuente en forma de mononeuritis múltiple. La parotidomegalia representa un dato de alta sospecha de SS primario, a pesar de que es obligado descartar otros procesos como litiasis, infecciones o neoplasias. El fenómeno de Raynaud (20%) es frecuente, y es recomendable la realización de una capilaroscopia periungueal que, aunque no demuestra un patrón específico, permite orientar el proceso hacia una enfermedad sistémica. Otro órgano afectado es el pulmón; en el SS puede presentarse neumonitis intersticial linfocítica, que conlleva fibrosis en un 5-10% de los pacientes¹⁴. Estas manifestaciones extraglandulares, más frecuentes en mujeres, presentan leves diferencias entre sexos en cuanto a prevalencia según el patrón de afección y el órgano afectado^{15,16}. Finalmente, entre estas manifestaciones extraglandulares y alteraciones analíticas, se considera que la vasculitis, la hipocomplementemia y la crioglobulinemia en el momento del diagnóstico son factores de peor pronóstico y requieren un seguimiento más estricto¹⁷.

Diagnóstico: el laberinto de los criterios de clasificación

El diagnóstico de SS es a menudo complejo y tardío. El diagnóstico diferencial es amplio debido a la sintomatología poco específica como sequedad, fatiga y mialgias, también comunes en la población sana. Además, al practicar estudios de laboratorio en pacientes con sospecha clínica, la prevalencia moderadamente elevada de anticuerpos antinucleares positivos o el factor reumatoide pueden confundir el enfoque del paciente.

El hecho crucial en el diagnóstico del SS ha sido la falta de consenso para aceptar los criterios de la enfermedad. En 1965 se introdujo que el paciente con SS presentaba queratoconjuntivitis seca, xerostomía y una enfermedad autoinmunitaria asociada. En 1970 el grupo de Moutsopoulos diferenció el SS primario del secundario, mientras que Daniela daba ya entrada al patrón anatómopatológico, considerando el resultado positivo de la biopsia por la presencia de un foco de > 50 células en 4 mm². En 1986, en los criterios de San Diego, Fox planteó la combinación del perfil clínico con la presencia de alteraciones serológicas como los ANA, FR, Ro/La, y la biopsia de glándulas salivales. Casi al mismo tiempo, los criterios de Copenhague, con base en la misma combinación, no obligaban a tener una biopsia positiva ni a la positividad para anticuerpos. Para intentar salir

TABLA 1. Tratamiento de la afección extraglandular

Síntoma	Primera elección	Segunda línea	Comentario
Artralgias	Analgésicos	Antimaláricos	Hidroxiclorequina 400 mg
Artritis	Antiinflamatorios no esteroideos	Glucocorticoides	Dosis variable
Vasculitis	Glucocorticoides	Glucocorticoides, ciclofosfamida	≤ 0,5 mg/kg/día
Fenómeno de Raynaud	Protección, medidas físicas	Vasodilatadores orales	Si es grave, prostaglandina intravenosa o bosentán
Hepatopatía autoinmunitaria	Glucocorticoides	Azatioprina	Hasta 2,5 mg/kg/día
Polineuropatía mixta sensitivomotriz	Glucocorticoides	Inmunoglobulina intravenosa	Glucocorticoides, 0,5-1 mg/kg/día
Miositis	Glucocorticoides	Azatioprina, metotrexato	Glucocorticoides, 0,5-1 mg/kg/día
Neumonitis intersticial linfocítica	Glucocorticoides	Ciclofosfamida en bolo	Glucocorticoides, 0,5-1 mg/kg/día; bolo de metilprednisolona
Glomerulonefritis	Glucocorticoides	Ciclofosfamida	Inmunoglobulina intravenosa
Sistema nervioso central	Glucocorticoides		≥ 1 mg/kg/día

de este laberinto, en 1993 Vitali et al establecieron los criterios europeos preliminares, que incluían el resultado positivo de Ro/La, FR o ANA¹⁸. Pero no fue hasta 2002 cuando se aceptaron los criterios de consenso actuales: los euroamericanos revisados¹⁹ (fig. 2). Estos criterios son los que se debe aplicar, fruto del consenso global, a pesar de que diferentes grupos que trabajan en SS los encuentran demasiado restrictivos, ya que un anticuerpo Ro o La negativo obliga directamente a plantear la realización de la biopsia, con las limitaciones de ésta^{20,21}. Estos grupos consideran necesaria la inclusión de cuatro criterios y que la inmunología del paciente presente al menos FR o ANA positivos repetidamente, a pesar de ser Ro/La negativos.

En conclusión, se debe interrogar a un paciente con sospecha de SS por la sintomatología oral y ocular y se le debe practicar un test de Schirmer y/o rosa de Bengala. La positividad de estos tres criterios conduce obligatoriamente a solicitar los anticuerpos anti-Ro/La; en caso de ser negativos, es obligatorio realizar la biopsia labial para diagnosticar al paciente de SS. En caso de obtener sólo 3 criterios, se considera SS probable.

Tratamiento de la afección glandular

El tratamiento de la afección glandular del SS es básicamente sintomático: alimentos ácidos no azucarados que incrementan la secreción salival, higiene oral, lágrimas artificiales, pomadas nocturnas y evitar infecciones, entre otras²².

El desarrollo de anticuerpos contra receptores muscarínicos M3, que permiten disminuir la función secretora

en roedores, se observa frecuentemente en pacientes con SS. De aquí que el desarrollo de nuevas terapias tópicas y orales, que permiten tratar la sequedad oral y conjuntival, actúan por esa vía.

El clorhidrato de pilocarpina (Salagen®) es un alcaloide natural con función parasimpaticomimética que actúa sobre receptores muscarínicos M3>M2 de las glándulas exocrinas. Aprobado por la FDA y la EMEA, se utiliza desde 1990 en dosis de 5 mg/8 h, aunque variable e individualizada²³⁻²⁵. El tratamiento produce una mejora funcional en un 75% de la xerostomía y un 50% de la xeroftalmía, aunque presenta tasas de abandono de hasta el 20% por efectos adversos colinérgicos (35%) como náuseas, cefalea, sudoración, mareo y poliuria. Otro agonista muscarínico no comercializado en Europa con afinidad por los receptores M3 es la civemilina. Presenta menor afinidad por M2 y menos diaforesis; en dosis de 30 mg/8 h produce más náuseas que la pilocarpina^{26,27}.

El tratamiento de la afección extraglandular se resume en la tabla 1, según el órgano o sistema afectado.

Terapias emergentes: tratamiento biológico en el síndrome de Sjögren primario

Los tratamientos que mayores expectativas han levantado en el manejo del SS con manifestaciones extraglandulares son las terapias biológicas. Entre ellas, el rituximab (Mabthera®), un anticuerpo monoclonal anti-CD20, ha demostrado eficacia en la mejora de la sintomatología extraglandular de pacientes con SS con manifestaciones sistémicas graves²⁸⁻³². El receptor linfocitario

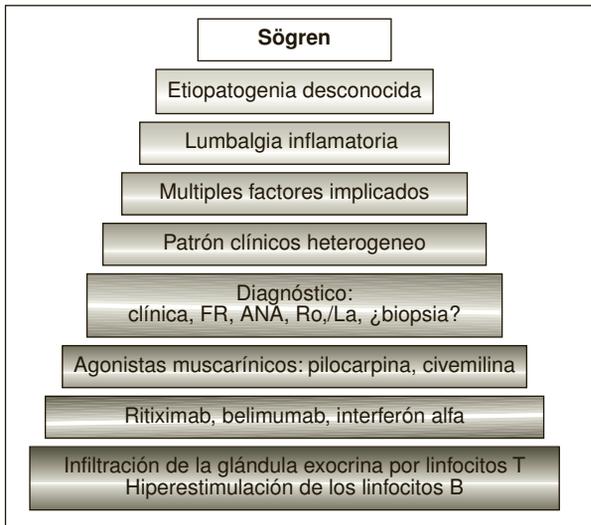


Figura 3. Evaluación global presente y futura del síndrome de Sjögren.

CD20 es un marcador específico de células B presente en la superficie de linfocitos pre-B y células B maduras. Asimismo, es actualmente el tratamiento de elección en pacientes con SS y linfoma B asociado, y se ha comprobado que también puede mejorar la funcionalidad glandular en pacientes que presentan cierta actividad glandular residual³³. Las indicaciones de rituximab en el SS primario propuestas son: síndrome seco severo, disfunción de glándulas salivales, artritis severa, neuropatía periférica, glomerulonefritis, vasculitis, crioglobulinemia, escleritis resistente, citopenias resistentes y linfoma de células B³⁴, y creemos que actualmente representa la base de la pirámide del manejo terapéutico del SS (fig. 3). Otra terapia de células B es el ocrelizumab, anti-CD20 humanizado, al que se atribuye el mismo efecto que con rituximab, pero con menor inmunogenicidad. El epratuzumab, anti-CD22, representa otra terapia prometedora contra células B³⁵, mientras que el belimumab, una nueva terapia que antagoniza BAFF/Blys, probablemente sea clave contra la hiperactividad de células B que se produce en el SS³⁶.

Las terapias contra células T basan su posible eficacia en que las moléculas de adhesión participan en diferentes fases de la respuesta inmunitaria inflamatoria. Con base en esto, agentes terapéuticos como efalizumab, anti-CD11a (Raptiva®) aprobado para el tratamiento de la psoriasis, alefacept (Amevive®), eficaz contra psoriasis moderada-severa, y abatacept (Orencia®), una proteína de fusión soluble contra los ligandos CD80/86, están en fase de desarrollo o reclutamiento como tratamiento de pacientes con SS³⁴. Contrariamente a las expectativas iniciales, se puede asegurar que las terapias anti-TNF α (infliximab y etanercept) no deben ser consideradas como tratamiento de primera línea en el SS. Por último, debido a la similitud en la etiopatogenia entre lupus eritematoso sistémico y SS, se debe consi-

derar que las terapias anticitocina como los anticuerpos monoclonales contra IL-6, IL-10, IL-17 o interferón alfa pueden ser de utilidad en el tratamiento del SS.

Bibliografía

1. Fox RI, Stern M, Michelson P. Update in Sjogren syndrome. *Curr Opin Rheumatol*. 2000;12:391-8.
2. Dafni UG, Tzioufas AG, Staikos P, Skopouli FN, Moutsopoulos HM. Prevalence of Sjogren's syndrome in a closed rural community. *Ann Rheum Dis*. 1997;56:521-5.
3. Thomas E, Hay EM, Hajeer A, Silman AJ. Sjogren's syndrome: a community-based study of prevalence and impact. *Br J Rheumatol*. 1998;37:1069-76.
4. Alamanos Y, Tsifetaki N, Voulgari PV, Venetsanopoulou AI, Siozos C, Drosos AA. Epidemiology of primary Sjogren's syndrome in north-west Greece, 1982-2003. *Rheumatology (Oxford)*. 2006;45:187-91.
5. Font J, Garcia-Carrasco M, Ramos-Casals M, Aldea AI, Cervera R, Ingelmo M, et al. The role of interleukin-10 promoter polymorphisms in the clinical expression of primary Sjogren's syndrome. *Rheumatology (Oxford)*. 2002;41:1025-30.
6. Triantafyllopoulou A, Moutsopoulos HM. Autoimmunity and Coxsackievirus infection in primary Sjogren's syndrome. *Ann N Y Acad Sci*. 2005;1050:389-96.
7. Triantafyllopoulou A, Tapinos N, Moutsopoulos HM. Evidence for Coxsackievirus infection in primary Sjogren's syndrome. *Arthritis Rheum*. 2004;50:2897-902.
8. Hansen A, Lipsky PE, Dornier T. Immunopathogenesis of primary Sjogren's syndrome: implications for disease management and therapy. *Curr Opin Rheumatol*. 2005;17:558-65.
9. Hansen A, Reiter K, Ziprian T, Jacobi A, Hoffmann A, Gosemann M, et al. Dysregulation of chemokine receptor expression and function by B cells of patients with primary Sjogren's syndrome. *Arthritis Rheum*. 2005;52:2109-19.
10. Ramos-Casals M, Font J. Primary Sjogren's syndrome: current and emergent aetiopathogenic concepts. *Rheumatology (Oxford)*. 2005;44:1354-67.
11. Boutsis EA, Paikos S, Dafni UG, Moutsopoulos HM, Skopouli FN. Dental and periodontal status of Sjogren's syndrome. *J Clin Periodontol*. 2000;27:231-5.
12. Garcia-Carrasco M, Ramos-Casals M, Rosas J, Pallarés L, Calvo-Alen J, Cervera R, et al. Primary Sjogren syndrome: clinical and immunologic disease patterns in a cohort of 400 patients. *Medicine (Baltimore)*. 2002;81:270-80.
13. Mavragani CP, Dafni UG, Tzioufas AG, Moutsopoulos HM. Pregnancy outcome and anti-Ro/SSA in autoimmune diseases: a retrospective cohort study. *Br J Rheumatol*. 1998;37:740-5.
14. Ramos-Casals M, Brito-Zeron P, Font J. The overlap of Sjogren's syndrome with other systemic autoimmune diseases. *Semin Arthritis Rheum*. 2007;36:246-55.
15. Diaz-Lopez C, Geli C, Corominas H, Malat N, Diaz-Torner C, Llobet JM, et al. Are there clinical or serological differences between male and female patients with primary Sjogren's syndrome? *J Rheumatol*. 2004;31:1352-5.
16. Drosos AA, Tsiakou EK, Tsifetaki N, Politi EN, Siamopoulou-Mavridou A. Subgroups of primary Sjogren's syndrome. Sjogren's syndrome in male and paediatric Greek patients. *Ann Rheum Dis*. 1997;56:333-5.
17. Brito-Zeron P, Ramos-Casals M, Bove A, Sentis J, Font J. Predicting adverse outcomes in primary Sjogren's syndrome: identification of prognostic factors. *Rheumatology (Oxford)*. 2007;46:1359-62.
18. Vitali C, Bombardieri S, Moutsopoulos HM, Balestrieri G, Bencivelli W, Bernstein RM, et al. Preliminary criteria for the classification of Sjogren's syndrome. Results of a prospective concerted action supported by the European Community. *Arthritis Rheum*. 1993;36:340-7.
19. Vitali C, Bombardieri S, Jonsson R, Moutsopoulos HM, Alexander EL, Carsons SE, et al. Classification criteria for Sjogren's syndrome: a revised version of the European criteria proposed by the American-European Consensus Group. *Ann Rheum Dis*. 2002;61:554-8.
20. Kessel A, Toubi E, Rozenbaum M, Zisman D, Sabo E, Rosner I. Sjogren's syndrome in the community: can serology replace salivary gland biopsy? *Rheumatol Int*. 2006;26:337-9.
21. Morbini P, Manzo A, Caporali R, Epis O, Villa C, Tinelli C, et al. Multilevel examination of minor salivary gland biopsy for Sjogren's syndrome significantly improves diagnostic performance of AECG classification criteria. *Arthritis Res Ther*. 2005;7:R343-8.

22. Mavragani CP, Moutsopoulos NM, Moutsopoulos HM. The management of Sjogren's syndrome. *Nat Clin Pract Rheumatol*. 2006;2:252-61.
23. Brito-Zeron P, Ramos-Casals M, Nardi N, Font J. Results of the treatment with oral pilocarpine in 100 patients with primary Sjogren's syndrome. *Med Clin (Barc)*. 2006;126:637.
24. Fox PC, Van der Ven PF, Baum BJ, Mandel ID. Pilocarpine for the treatment of xerostomia associated with salivary gland dysfunction. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1986;61:243-8.
25. Tsifetaki N, Kitsos G, Paschides CA, Alamanos Y, Eftaxias V, Voulgari PV. Oral pilocarpine for the treatment of ocular symptoms in patients with Sjogren's syndrome: a randomised 12 week controlled study. *Ann Rheum Dis*. 2003;62:1204-7.
26. Moutsopoulos NM, Moutsopoulos HM. Therapy of Sjogren's syndrome. *Springer Semin Immunopathol*. 2001;23:131-45.
27. Ramos-Casals M, Tzioufas AG, Font J. Sjogren syndrome. New therapeutic approaches. *Med Clin (Barc)*. 2005;124:111-5.
28. Ahmadi-Simab K, Lamprecht P, Nolle B, Ai M, Gross WL. Successful treatment of refractory anterior scleritis in primary Sjogren's syndrome with rituximab. *Ann Rheum Dis*. 2005;64:1087-8.
29. Devauchelle-Pensec V, Pennec Y, Morvan J, Pers JO, Daridon C, Jousse-Joulin S. Improvement of Sjogren's syndrome after two infusions of rituximab (anti-CD20). *Arthritis Rheum*. 2007;57:310-7.
30. Pijpe J, Van Imhoff GW, Spijkervet FK, Roodenburg JL, Wolbink GJ, Mansour K. Rituximab treatment in patients with primary Sjogren's syndrome: an open-label phase II study. *Arthritis Rheum*. 2005;52:2740-50.
31. Ring T, Kallenbach M, Praetorius J, Nielsen S, Melgaard B. Successful treatment of a patient with primary Sjogren's syndrome with Rituximab. *Clin Rheumatol*. 2006;25:891-4.
32. Touma Z, Sayad J, Arayssi T. Successful treatment of Sjogren's syndrome with rituximab. *Scand J Rheumatol*. 2006;35:323-5.
33. Pijpe J, Van Imhoff GW, Vissink A, Van der Wal JE, Kluijn PM, Spijkervet FK, et al. Changes in salivary gland immunohistology and function after rituximab monotherapy in a patient with Sjogren's syndrome and associated MALT lymphoma. *Ann Rheum Dis*. 2005;64:958-60.
34. Ramos-Casals M, Brito-Zeron P. Emerging biological therapies in primary Sjogren's syndrome. *Rheumatology (Oxford)*. 2007;46:1389-96.
35. Steinfeld SD, Tant L, Burmester GR, Teoh NK, Wegener WA, Goldenberg DM, et al. Epratuzumab (humanised anti-CD22 antibody) in primary Sjogren's syndrome: an open-label phase I/II study. *Arthritis Res Ther*. 2006;8:129.
36. Halpern WG, Lappin P, Zanardi T, Cai W, Corcoran M, Zhong J, et al. Chronic administration of belimumab, a BlyS antagonist, decreases tissue and peripheral blood B-lymphocyte populations in cynomolgus monkeys: pharmacokinetic, pharmacodynamic, and toxicologic effects. *Toxicol Sci*. 2006;91:586-99.