



TEMA 5-2020:

Síndrome de Sjögren primario y su asociación con desórdenes linfoproliferativos

Recibido: 09/07/2019

Aceptado: 13/01/2020

¹ Carlos León Céspedes

² Carlos Quesada Aguilar

³ Fabiola Fuentes Alfaro

⁴ Andrea Hernández Valverde

¹ Médico Especialista en Reumatología. Profesor de la Cátedra de Medicina Interna HSJD. Universidad de Costa Rica. C.C.S.S. Correo electrónico: cabetorro@gmail.com

² Médico Especialista en Medicina Interna. Coordinador de la Cátedra de Medicina Interna Departamento Clínico HSJD. Universidad de Costa Rica. C.C.S.S. carlos.quesadaaguilar@ucr.ac.cr

³ Médico General, Universidad de Costa Rica, trabajador independiente. Correo electrónico: fabiola.fuentes18@gmail.com

⁴ Médico General, Universidad de Costa Rica, trabajador independiente. Correo electrónico: andherval17@gmail.com

Resumen

El síndrome de Sjögren primario es una enfermedad autoinmune sistémica que afecta principalmente glándulas exocrinas y confiere un mayor riesgo de presentar linfomas comparado con la población general e incluso con otras enfermedades autoinmunes. Es la comorbilidad más severa que ocurre en esta entidad, la cual aumenta su mortalidad. Se han estudiado características clínicas, serológicas e histológicas para predecir el desarrollo de estos desórdenes linfoproliferativos. El síntoma más frecuente en este grupo es el agrandamiento unilateral parotídeo y son principalmente linfomas no Hodgkin, siendo el tipo más común el linfoma marginal extranodal, derivado de tejido linfoide asociado a mucosas o tipo MALT. Se cree que su desarrollo se debe a estimulación antigénica de células B reactivas y policlonales que sufren expansión y transición a células B monoclonales, junto con activación de vías de señalización que perpetúan la proliferación celular; actualmente se estudia la terapia blanco dirigida contra la activación de estas células. La mayoría de estos linfomas tienen curso indolente y son localizados, por lo que pueden solo observarse, en caso de ser agresivos o diseminados se prefiere el uso de poli quimioterapia más rituximab.

Palabras Clave

Síndrome de Sjögren; linfoma no Hodgkin; células B; glándulas salivales.

Abstract

Primary Sjögren's syndrome is a systemic autoimmune disease that mainly affects exocrine glands and confers an increased risk of developing lymphomas compared with the general population and even with other autoimmune diseases. It is the most severe comorbidity that occurs in this entity, which increases its mortality. Clinical, serological and histological characteristics have been studied to predict the development of these lymphoproliferative disorders. The most common symptom in this group is unilateral parotid enlargement and they are mainly non-Hodgkin's lymphomas, extranodal marginal lymphoma, derived from mucosa-associated lymphoid tissue or MALT type being the most common between them. It is believed that its development is due to antigenic stimulation of reactive and polyclonal B cells which causes expansion and transition to monoclonal B cells, and together with activation of signaling pathways perpetuates cell proliferation; currently, target therapy directed against the activation of these cells is being studied. Most of these lymphomas have an indolent course and are localized, so they just need surveillance, in case of aggressive or disseminated disease the use of polychemotherapy plus rituximab is preferred.

Palabras Clave

Sjögren's Syndrome; non-Hodgkin lymphoma; B-cells; salivary glands.

Introducción

El síndrome de Sjögren es una patología que puede ocurrir de forma primaria (aislada) o secundaria (asociada a otras enfermedades sistémicas autoinmunes).⁽¹⁾ El síndrome de Sjögren primario (SSp) es una enfermedad autoinmune sistémica crónica caracterizada por infiltrados linfocíticos epiteliales en las glándulas exocrinas (principalmente salivales y lacrimales) que alteran la función secretora de las mismas por lo que se manifiesta clínicamente como xeroftalmia y xerostomía.⁽²⁾ También, se puede presentar sequedad a nivel de piel, nariz, faringe, laringe y vagina.^(3,4) Aunque la mayoría de los casos suelen ser leves, los pacientes pueden presentar manifestaciones extraglandulares sistémicas principalmente a nivel articular, renal, pulmonar y neurológico en un 30% a 50% de los casos.⁽²⁾ El SSp afecta predominantemente a mujeres de mediana edad, pero también puede afectar a hombres, niños y adultos mayores.⁽⁵⁾

Las enfermedades autoinmunes como el lupus eritematoso sistémico (LES), la artritis reumatoide (AR) y el SSp presentan un aumento en el riesgo de desarrollar enfermedades linfoproliferativas, sin embargo, de todas el SSp es el que presenta un mayor riesgo (15 a 20 veces mayor que el de la población general).^(1,5,6) El desarrollo de linfoma es la complicación más seria del SSp y el principal factor que impacta la tasa de mortalidad de los pacientes con esta condición.⁽²⁾ La hiperactivación de linfocitos B juega un papel fundamental en la patogénesis de esta enfermedad y esto se relaciona con el mecanismo fisiopatológico por el cual se desarrollan las enfermedades linfoproliferativas.⁽⁵⁾

El propósito de esta revisión es brindar una visión general del conocimiento más actualizado reportado por la literatura acerca de la relación entre ambas patologías, la epidemiología, aspectos clínicos, predictores de riesgo, mecanismos fisiopatológicos, pronóstico y manejo.

Epidemiología

Dentro de las enfermedades autoinmunes sistémicas, como ya se mencionó, el SSp tiene el mayor riesgo de presentar desórdenes linfoproliferativos. Pacientes con SSp tienen riesgo aumentado de malignidad en general, siendo de aproximadamente 53%.⁽⁴⁻⁷⁾ Los linfomas asociados son predominantemente no Hodgkin de células B, de bajo grado y derivados de la

zona marginal. Suelen desarrollarse en los órganos en donde la enfermedad presenta una mayor actividad, por lo tanto son frecuentes a nivel de glándulas salivales y del tipo MALT (derivados del tejido linfoide asociado a mucosas).⁽⁷⁻¹⁰⁾

El linfoma no Hodgkin (LNH) se presenta en aproximadamente 5-10% de los pacientes con SSp, cuyo riesgo aumenta 2.2% por año. También está descrita la asociación del SSp con la leucemia linfocítica crónica, la macroglobulinemia de Waldenström y el mieloma múltiple. Una pequeña proporción de los sujetos con SSp (1%) desarrolla malignidades hematológicas de células no B.^(2,7,8,11)

Los linfomas, junto con las enfermedades cardiovasculares y las infecciones son las principales causas de muerte en los pacientes con SSp. El linfoma aumenta 8 veces la mortalidad de estos pacientes.⁽⁷⁾

Aspectos clínicos y diagnóstico

Las glándulas parótidas y submandibulares son la localización más frecuente de los linfomas MALT en el SSp, pero otros sitios con mucosa podrían verse afectados, como las órbitas, la nasofaringe, el estómago, la tiroides y el pulmón.⁽⁷⁾ El síntoma más frecuente en los pacientes con SSp y linfoma es el agrandamiento unilateral parotídeo, que suele ser persistente, fijo y pétreo. Se estima que en Costa Rica la hipertrofia parotídea es más común que en otras poblaciones, afectando aproximadamente a un 33% de la población.⁽¹⁰⁾ El curso suele ser indolente, con una carga tumoral baja, niveles normales de lactato deshidrogenasa y b2-microglobulina y un excelente estado funcional del paciente.

Los síntomas B suelen estar ausentes y el compromiso de la médula ósea es raro.⁽²⁾ Los nódulos linfáticos pueden o no estar involucrados, sin embargo el 80% son extranodales.^(3,7) Otras manifestaciones frecuentes de un linfoma en pacientes con SSp son las hematológicas (neutropenia, anemia y trombocitopenia).

Curiosamente, casi todos los pacientes presentan al menos un hallazgo de laboratorio que sugiere una disregulación de las células B, como el componente monoclonal sérico, crioglobulinemia, hipocomplementemia, hipogammaglobulinemia, niveles elevados de cadenas ligeras libres y autoanticuerpos como factor reumatoide (FR), anti-SSA/Ro y anti-SSB/La. Es importante destacar que más de la mitad de los pacientes ya presentan al momento del diagnóstico

de linfoma, una púrpura palpable, 25% glomerulonefritis y 20% evidencia de neuropatía periférica.^(5,12)

El principal diagnóstico diferencial en este caso es una hiperplasia policlonal benigna, que se diferencia en que en la mayoría de las veces es bilateral y el tamaño es fluctuante. Los estudios complementarios pueden ayudar a diferenciar entre ambas patologías, principalmente la resonancia magnética de glándula salival, que es el *gold standard*. Además, la tomografía por emisión de positrones puede ser de utilidad, donde el aumento en la captación y la presencia de lesiones focales pulmonares se asocian con linfoma. Por último, el ultrasonido con flujo Doppler, facilita tomar una biopsia guiada para confirmar el diagnóstico.⁽²⁾

Factores de riesgo y predictores

Ya que solo un porcentaje de los pacientes con SSp desarrollan linfoma, es importante identificar a los pacientes que presentan un mayor riesgo. Existen hallazgos clínicos, de laboratorio y gabinete predictores del riesgo de desarrollar un linfoma. (ver Tabla 1) Para monitorizar a los pacientes con SSp se recomienda realizar cada 1 a 2 años un recuento de linfocitos, electroforesis de proteínas, factor reumatoide, C3 y C4 y crioglobulinas. En pacientes de alto riesgo dichas pruebas se deben realizar cada 6 meses.^(1,9)

Se han intentado desarrollar diferentes puntuaciones para predecir el riesgo en estos pacientes. En un estudio reciente Fragkioudaki y sus colaboradores incluyeron el agrandamiento de la glándula salival, linfadenopatías, fenómeno de Raynaud, autoanticuerpos anti-Ro y/o anti-La, positividad de FR, el componente monoclonal y niveles disminuidos de C4 dentro de la puntuación propuesta. Ellos encontraron que la presencia de 2 o menos de estos factores se asoció con una baja probabilidad de aparición de linfoma (3.8%), mientras que la probabilidad alcanzó el 100% si los siete factores estaban presentes.⁽¹³⁾

Quartuccio y sus colaboradores se limitaron a los pacientes con agrandamiento de las glándulas salivales y definieron cuatro biomarcadores (niveles disminuidos de C4, crioglobulinas, anticuerpos anti-Ro y leucopenia). Ellos encontraron que la positividad de uno o ningún biomarcador proporcionó un valor predictivo negativo para el desarrollo de linfoma de aproximadamente el 90% en este subgrupo de pacientes.⁽¹⁴⁾

Retamozo y colaboradores realizaron un estudio multicéntrico que tenía como objetivo identificar biomarcadores asociados con linfoproliferación en pacientes con SSp. Incluyeron pacientes con un linfoma no Hodgkin, vasculitis crioglobulinémica sin linfoma, agrandamiento de glándulas salivales sin linfoma y sus respectivos controles. La crioglobulinemia, los niveles disminuidos de C4, los anti-La y la leucopenia se asociaron significativamente con el desarrollo de linfoma.

Encontraron que, para los pacientes con agrandamiento de las glándulas salivales sin linfoma con menos de 2 de estos biomarcadores presentes, el valor predictivo negativo para linfoma es de aproximadamente 90%. En cambio, la presencia de al menos 2 biomarcadores identificó un riesgo nueve veces mayor de linfoma. No se observaron diferencias con respecto a la positividad de los biomarcadores mencionados anteriormente en los pacientes con linfoma al compararlos con los pacientes con vasculitis crioglobulinémica pero sin linfoma. Esta observación apoya de gran manera la fuerte asociación que existe entre la vasculitis crioglobulinémica y el linfoma en el SSp.⁽¹⁵⁾

Dentro de los predictores de riesgo se ha incluido en múltiples estudios y revisiones la presencia de centros germinales en la biopsia de glándula salival labial, sin embargo, en un estudio reciente reportado por el EULAR se encontró que la presencia de centros germinales en las biopsias de glándulas labiales no difiere entre los pacientes con SSp que desarrollan linfoma MALT parotídeo y los pacientes con SSp que no desarrollan linfoma. Por lo tanto, concluyen que la presencia de centros germinales en las biopsias de glándulas salivales labiales no es un factor predictivo. La diferente bibliografía difiere con respecto a este aspecto por lo cual sigue siendo un tema controversial.⁽¹⁶⁾

Existe una correlación clínica entre algunos de estos factores de riesgo y el subtipo de neoplasia con la que se suelen acompañar. La presencia de linfadenopatías en el momento del diagnóstico del SSp se ha asociado con cualquier subtipo de cáncer hematológico, la actividad en el dominio glandular se ha asociado con el linfoma MALT y la actividad en el dominio biológico se ha asociado con los linfomas que no son MALT. La actividad en los dominios constitucional, pulmonar y hematológico se ha asociado con neoplasias de células no B y con escasa supervivencia.⁽¹⁷⁾

Dentro de los predictores de riesgo también se han encontrado factores asociados a una disminución del riesgo de desarrollar linfomas en pacientes con SSp. En un estudio de Chiu y colaboradores se encontró que los pacientes a los que se les había realizado una biopsia de glándula salival y los que habían sido tratados con inmunomoduladores tenían un menor riesgo de desarrollar linfomas. Esto lo explican al asociar a los pacientes a los que se les tomó biopsia con una mayor seronegatividad, ya que requirieron de la misma para completar los criterios clasificatorios de SSp y la seronegatividad a su vez se asocia con una menor hiperactividad de células B.⁽¹⁸⁾

Fisiopatología

El desarrollo de los linfomas en la población con SSp surge como resultado de expansión clonal y transformación de células B dentro de la lesión inflamatoria, secundario a un estímulo antigénico crónico. Consiste en un *continuum*, donde las células B evolucionan a células malignas por un proceso antigénico que favorece la positividad de factor reumatoide, como también por acumulación de mutaciones involucradas en el crecimiento y proliferación celular.^(2,12,24)

El modelo hipotético asociado a la linfoproliferación es un proceso crónico de varias etapas que ocurren en la lesión inflamatoria de glándulas salivales, donde se da una transición de una población benigna y polireactiva de células B a un componente de células B monoclonales. Inicialmente se tiene un estado reactivo y policlonal que por estimulación antigénica o de inmunocomplejos pasa a un estado oligoclonal factor reumatoide positivo. Posteriormente, citoquinas (BAFF, IL-4) y factores de crecimiento, junto con señales estimulantes por medio de receptores BCR y TLR en células B mantienen el potencial proliferativo y de supervivencia para la expansión de células B oligoclonales.^(5,12) Al alcanzar acumulación de mutaciones que activan oncogenes e inactivan genes supresores de tumores, se lleva a una transformación maligna monoclonal, así dando paso a linfomas maduros. Está descrito que la vía NF-κB parece ser activada por unión de autoantígenos al receptor BCR que posteriormente estimula proliferación celular; como también la implicación de aberraciones genéticas, incluyendo translocaciones cromosómicas, mutaciones y polimorfismos de moléculas implicadas en vías de activación inmune.^(12,13,25)

Tabla 1. Factores de Riesgo para el Desarrollo de Linfoma en Pacientes con SSp ^(1,3,7,10-12,19-23)

Clínicos	Laboratorio	Histológicos
Agrandamiento recurrente de las parótidas	Posibilidad de autoanticuerpos (FR, anti-SSA, anti-SSB)	Presencia de centros germinales ectópicos (controversial)
Infección crónica (virus Hepatitis C, Helicobacter pylori, Campylobacter jejuni, Borrelia burgdoferi, Chlamydomphila psittaci)	Mutaciones germinales en TN-FAIP3 (Proteína 3 Inducida por el Factor de Necrosis Tumoral alfa o A20)	>3 agregados (focus score) de células mononucleares que contengan al menos 50 células inflamatorias por 4 mm ² de tejido de glándula salival labial
Puntuación >5 en el ESSDAI (EULAR Sjögren's Syndrome Disease Activity Index)	Linfopenia (Linfocitos T CD4 disminuidos) / Neutropenia	Presencia de macrófagos y células dendríticas en la biopsia de glándula salival
Presencia de macrófagos y células dendríticas en la biopsia de glándula salival	Niveles bajos de C4	
Neuropatía periférica	Gammapatía monoclonal	
Glomerulonefritis	Crioglobulinemia	
Fenómeno de Raynaud	Niveles elevados de IL-18	
Esplenomegalia y/o linfadenopatías	Polimorfismos y mutaciones en el BAFF (factor activador de célula B) y su receptor	

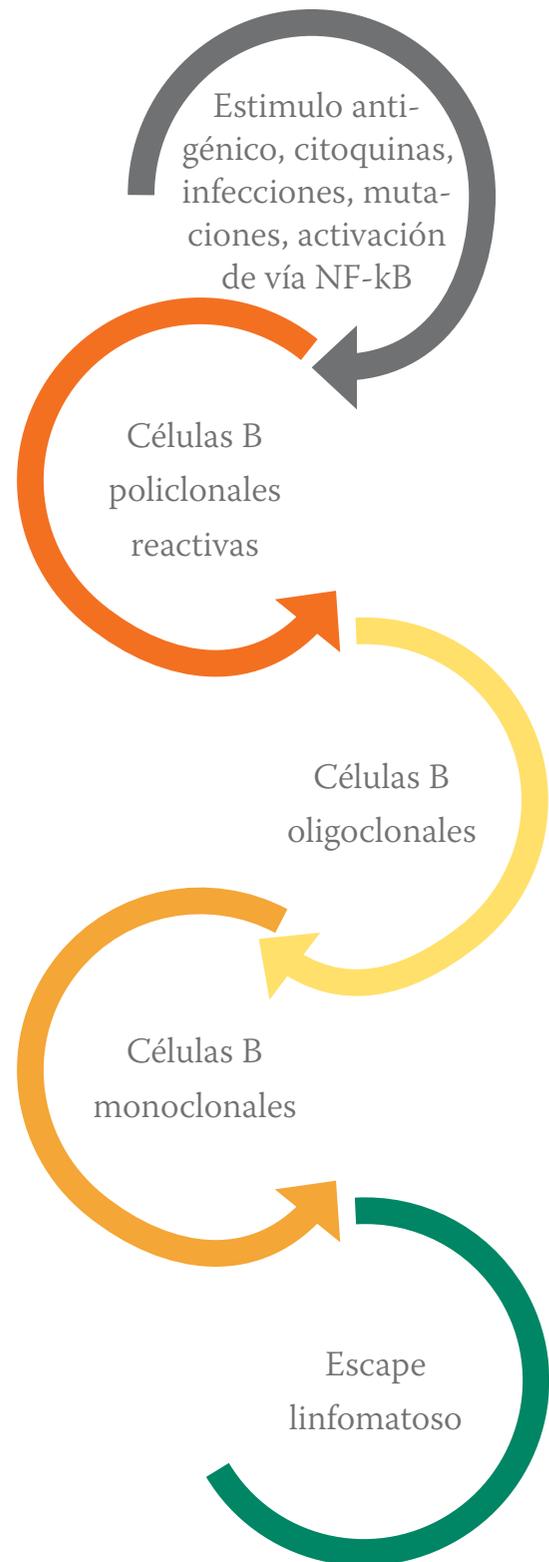
Las translocaciones están caracterizadas como eventos tumorigénicos que junto a estimulación antigénica crónica de células B autoreactivas, podría explicar el desarrollo de malignidades de células B en SSp.⁽⁷⁾ Translocaciones que involucran el gen MALT1, como t(11;18), han mostrado rol en el linfoma MALT en general, pero son infrecuentes en el desarrollo de linfoma MALT en glándulas salivales.⁽²⁾ La proteína A20 es una enzima ubiquitina que funciona dando retroalimentación negativa a la vía NF-κB.

Más de 70% de linfomas tipo MALT relacionados a SSp muestran mutaciones que podrían llevar a anomalías funcionales en A20. Mutación en el receptor BAFF (factor activador de células B) parece que también confiere riesgo de linfoproliferación activando la vía NF-κB, la cual se ha visto en más de dos tercios de pacientes con MALT y SSp. Esto apoya que la presencia de mutaciones somáticas y/o germinales que llevan a una alteración en el control de dicha vía y la consecuente estimulación de células B promueve el riesgo de linfoma.⁽⁷⁾

Infecciones virales y bacterianas que inducen inflamación crónica se han asociado significativamente con la aparición de linfomas MALT incluyendo virus de hepatitis C, *Helicobacter pylori*, *Campylobacter jejuni*, *Borrelia burgdoferi* y *Chlamydophila psittaci*.⁽⁷⁾ El virus de Epstein Barr (EBV) también puede estimular a células B por diversos mecanismos, notablemente por la vía BAFF y vía del BCR, como también puede inducir la producción de citoquinas, siendo factores implicados en la patogénesis.⁽⁵⁾

Existen muchas vías de señalización y agentes importantes implicados en la patogénesis, por lo que se considera un proceso multifactorial, aunque aún se desconoce parte de este; comprender la linfomagénesis facilita la comprensión de su asociación con el SSp, lo que podría brindar herramientas para la detección de pacientes en alto riesgo y eventualmente ayudar al desarrollo de nuevos agentes terapéuticos. Actualmente se realizan ensayos clínicos con agentes contra la activación de células B como potenciales tratamientos.^(2,13)

Figura 1. Esquema que ilustra la linfomagénesis en el SSp



Fuente: elaboración propia

Histología

Los linfomas asociados a SSp son principalmente LNH de células B y de grado bajo o intermedio.

⁽¹⁾ El diagnóstico histopatológico se basa en morfología, inmunofenotipo y características genéticas, incluyendo documentación de monoclonalidad de la población neoplásica.⁽¹²⁾ Aproximadamente el 65% de los pacientes sufren de linfoma marginal extranodal de células B tipo MALT, se dice que los pacientes con SSp tienen un riesgo mil veces mayor de padecer de este linfoma en comparación con la población general.^(12,13) El linfoma MALT tiene características clásicas: fenotipo B (CD19, CD20, CD22, CD79a y CD79B) y monotipo de inmunoglobulina con predominancia de cadena ligera κ .^(2,7)

Las otras dos histologías frecuentes son el linfoma difuso de células B grandes, que representa un 15% y los linfomas de células B nodales de zona marginal, afectando un 10% de los pacientes.⁽¹²⁾

Se han desarrollado predictores histológicos para evaluar el riesgo de desarrollo de linfoma junto a los demás factores de riesgo clínicos y de laboratorio, varios estudios plantean como hipótesis que características histológicas específicas podrían predecir la evolución de la enfermedad.⁽⁷⁾ El *Focus score* mayor a 1.6, *Tarpley score* mayor o igual a 3 (escalas que califican el infiltrado por células mononucleares) y monoclonalidad en biopsia de glándula salival menor se han encontrado más frecuentemente en pacientes con SSp asociado a LNH comparado con SSp sin linfoma asociado. El *Tarpley score* se considera como un factor de riesgo independiente para el desarrollo de linfoma, al igual que *Focus score*, cuando ambos son mayor o igual a 3.^(2,13,25)

Pronóstico y manejo

El pronóstico y la supervivencia total de estos pacientes es favorable, usualmente LNH asociados a SSp tienen curso indolente, a pesar de la tasa aumentada de mortalidad comparada con la población general. Se ha documentado una tasa de supervivencia total a 5 años de aproximadamente 91% para la población indiferentemente del tipo histológico, 94% específicamente para el subgrupo de pacientes con el linfoma tipo MALT, 87% para el de la zona marginal y 75% para aquellos con linfoma difuso de células B grandes. Este porcentaje varía según factores de riesgo, lo cual se

puede estimar con un IPI (índice de pronóstico internacional).^(7,12)

La estrategia de manejo de los linfomas asociados a síndrome de Sjögren depende de las comorbilidades del paciente, su estado funcional, estadio Ann Arbor y tipo histológico. En pacientes con el tipo MALT de bajo grado, localizados, sin diseminación a otro sitio se recomienda vigilancia; mientras que en estadios más avanzados es de preferencia el uso de quimioterapia y rituximab (anticuerpo monoclonal anti-CD20), ya que la adición de rituximab a quimioterapia convencional ha mostrado mayor eficacia en comparación con quimioterapia sola. En el linfoma difuso de células B grandes la primera línea de tratamiento es poli-quimioterapia más rituximab, siendo el régimen estándar R-CHOP (rituximab junto con ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona), con otros regímenes reservados en caso de recaídas.^(7,12)

Existen otros regímenes que han mostrado resultados satisfactorios como la combinación de rituximab ya sea con ciclofosfamida, clorambucil, fludarabina o bendamustina. Incluso se han evaluado regímenes únicamente con rituximab que pueden tener buenos resultados.⁽⁷⁾ Igualmente hay nuevas terapias blanco que se encuentran en investigación e incluyen tratamientos dirigidos a las vías de activación de células B.⁽⁵⁾

Conclusiones

El SSp y su asociación claramente establecida con los desórdenes linfoproliferativos constituye un factor de suma relevancia en los pacientes con esta entidad, ya que su identificación por medio de los predictores de riesgo y la vigilancia cercana de estos pacientes para realizar un diagnóstico y tratamiento temprano puede afectar directamente la supervivencia de estos. Sin embargo, existen aspectos en los que se requiere de mayor estudio, es necesario validar las escalas de riesgo propuestas para que así estas puedan ser de utilidad en la práctica clínica diaria, la identificación de aspectos aún no establecidos dentro de la fisiopatología y el desarrollo de nuevas terapias dirigidas que puedan disminuir la mortalidad de estos pacientes.

Bibliografía

1. Mariette X Criswell LA. *Primary Sjögren's syndrome*. N Engl J Med. 2018;378(10):931-939.
2. Nocturne G Pontarini E Bombardieri M Mariette X. *Lymphomas complicating primary Sjögren's syndrome: from autoimmunity to lymphoma*. Rheumatology. 2019;1-9.
3. Bijlsma J Hachulla E. *EULAR Textbook on Rheumatic Diseases*. BMJ Publishing Group Ltd. London - UK. 3rd Edition. 2018;733-762.
4. Liang Y Yang Z Qin B Zhong R. *Primary Sjögren's syndrome and malignancy risk: a systemic review and meta-analysis*. Ann Rheum Dis. 2014;73(6):1151-1156.
5. Nocturne G Mariette X. *B cells in the pathogenesis of primary Sjögren syndrome*. Nat Rev Rheumatol. 2018;14(3):1-13.
6. Hu S Zhou S Wu Y Zhao Y Wang S Hang B et al. *Autoimmune disease-associated non-Hodgkin's lymphoma—a large retrospective study from China*. Ann Hematol. 2019;98(2):445-455.
7. Alunno A Leone MC Giacomelli R Gerli R Carubbi F. *Lymphoma and lymphomagenesis in primary Sjögren's syndrome*. Front Med. 2018; 5(102):1-7.
8. Teshler MS Esteban Y Henderson TO Villanueva G Onel KB. *Mucosal-associated Lymphoid Tissue (MALT) Lymphoma in Association with Pediatric Primary Sjögren Syndrome: 2 Cases and Review*. J Pediatr Hematol Oncol. 2018;1-4.
9. Schenone LN Pellet AC Mamani M Melo F Adrover M Barreira J et al. *Development of lymphoma in patients with primary Sjögren's syndrome*. Int J Clin Rheumatol. 2019;14(2):69-74.
10. Pacheco A. *Epidemiología del Síndrome de Sjögren Primario en la consulta externa del Servicio de Reumatología del Hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia, Segundo Semestre del 2011*. Trabajo de investigación. 2012; 1-40.
11. Firestein GS Budd R Gabriel SE McInnes IB O'Dell JR. *Kelley and Firestein's Textbook of Rheumatology, 10th edition*. Elsevier Health Sciences. PA-USA. 2017;547-551.
12. Goules AV Tzioufas AG. *Lymphomagenesis in Sjögren's syndrome: Predictive biomarkers towards precision medicine*. Autoimmun Rev. 2018;18(2):137-143.
13. Fragkioudaki S Mavragani CP Moutsopoulos HM. *Predicting the risk for lymphoma development in Sjögren syndrome: an easy tool for clinical use*. Medicine. 2016; 95(25):1-8.
14. Quartuccio L Isola M Baldini C et al. *Biomarkers of lymphoma in Sjögren's syndrome and evaluation of the lymphoma risk in prelymphomatous conditions: results of a multicenter study*. J Autoimmun. 2014;51:75-80.
15. Retamozo S Gheitasi H Quartuccio L et al. *Cryoglobulinaemic vasculitis at diagnosis predicts mortality in primary Sjögren syndrome: analysis of 515 patients*. Rheumatology. 2016;55(8):1443-1451.
16. Haacke EA Van der Vegt B Vissink A Spijkervet FK Bootsma H Kroese FG. *Germinal centres in diagnostic labial gland biopsies of patients with primary Sjögren's syndrome are not predictive for parotid MALT lymphoma development*. Ann Rheum Dis. 2017;76(10):1781-1784.
17. Brito-Zerón P Kostov B Fraile G et al. *Characterization and risk estimate of cancer in patients with primary Sjögren syndrome*. J Hematol Oncol. 2017;10(1):1-12.
18. Chiu Y H Chung CH Lin KT et al. *Predictable biomarkers of developing lymphoma in patients with Sjögren syndrome: a nationwide population-based cohort study*. Oncotarget. 2017;8(30):50098.
19. Papageorgiou A Ziogas DC Mavragani CP et al. *Predicting the outcome of Sjögren's syndrome-associated non-Hodgkin's lymphoma patients*. PLoS One. 2015;10(2):1-16.
20. Risselada AP Kruize AA Bijlsma JW. *Clinical features distinguishing lymphoma development in primary Sjögren's syndrome—a retrospective cohort study*. Semin Arthritis Rheum. 2013;43(2):171-177.
21. Nocturne G Virone A Ng WF Le Guern V Hachulla E Cornec D et al. *Rheumatoid factor and disease activity are independent predictors of lymphoma in primary Sjögren's syndrome*. Arthritis Rheumatol. 2016;68(4):977-985.
22. Nocturne G Mariette X. *Sjögren syndrome associated lymphomas: an update on pathogenesis and management*. Br J of Haematol. 2015;168(3):317-327.

23. Giannouli S Voulgarelis M. *Predicting progression to lymphoma in Sjögren's syndrome patients*. Expert Rev Clin Immunol. 2014;10(4):501-512.
24. Hemminki K Liu X Ji J Försti A. *Origin of B-cell neoplasms in autoimmune disease*. PloS one. 2016;11(6):1-7.
25. Navarro-Mendoza EP Aguirre-Valencia D Posso-Osorio I et al. *Cytokine markers of B lymphocytes in minor salivary gland infiltrates in Sjögren's syndrome*. Autoimmun Rev. 2018;17(7):709-714.

Diseño y diagramación:

Bach. Evelyn Naranjo Madrigal
Diseño Gráfico - UCR
evelynnaranjo2@gmail.com