

# Compromiso del Sistema Nervioso en el Síndrome de Sjögren Primario

Omar Valenzuela L., Pamela Silva L.,<sup>a</sup> Carolina Pinto S.,<sup>a</sup>  
Carola Mandiola G.,<sup>a</sup> Laura Silberman S.,<sup>a</sup>  
Nicolás Rodríguez G.,<sup>a</sup> Pamela Wormann K.<sup>b</sup>  
Hospital Clínico, Universidad de Chile  
Sección Reumatología  
<sup>a</sup> Internos de Medicina  
<sup>b</sup> Becada de Reumatología

## Summary

*Nervous system involvement in Sjögren's syndrome (SS) is extensive in its clinical expression and can be extremely serious, nevertheless it has been poorly studied. It can involve both the peripheral nervous system and the central nervous system, while immunological and vascular mechanisms have been related to its genesis. The disease is subclinical in a good number of patients and should be looked for directly. In others however, it is the first symptom.*

*Key words: Primary Sjögren, ataxic sensory neuropathy, peripheral neuropathy.*

## INTRODUCCIÓN

La enfermedad o síndrome de Sjögren (SS) corresponde a una patología crónica, de origen autoinmune, caracterizada por la infiltración de linfocitos y monocitos de las glándulas exocrinas. Presenta una prevalencia en la población general de entre 0,6% y 3%, según los distintos reportes. Las primeras descripciones fueron hechas por el médico oftalmólogo Henrich Sjögren<sup>1</sup> en 1935. Afecta principalmente las glándulas lagrimales y salivales mayores y menores, pudiendo comprometer otros grupos glandulares a nivel de la piel y genitales. Cuando el SS se presenta en el contexto de otra enfermedad autoinmune del tejido conectivo se denomina SS secundario o asociado. Las patologías que se asocian con mayor frecuencia al SS son el **lupus eritematoso sistémico (LES)** y la **artritis reumatoídea (AR)**. Con menos frecuencia puede acompañar a otras como la **polidermatomiositis** y la **esclerodermia (PM y ESP)**. Frecuentemente los pacientes se

quejan de xeroftalmía y xerostomía (síndrome de sicca), pero a menudo pueden referir sintomatología extraglandular o compromiso sistémico del SS.<sup>2</sup> Éste puede afectar distintos sistemas,<sup>3</sup> como son: musculoesquelético, pulmonar, hepático, cutáneo, renal, gastrointestinal y sistema nervioso (SN). Este último, motivo de interés de esta revisión, fue estudiado ampliamente por Alexander y cols.<sup>4</sup> El último consenso americano-europeo<sup>5</sup> permite diagnosticar y clasificar los SS con una sensibilidad de un 97,5% y una especificidad de 94,2%.

En el Hospital Clínico de la Universidad de Chile se ha formado el grupo de estudio de las enfermedades neuroreumatológicas, el que es multidisciplinario, integrado por reumatólogos, neurólogos e inmunólogos. Se ha orientado en una primera etapa en algunas patologías como el LES, SS y el síndrome de Behçet. Uno de los objetivos fundamentales es generar una cohorte de pacientes portadores de SS y determinar la incidencia y prevalencia del compromiso neurológico en esta afección, así como la caracterización de éste. Sin embargo, al revisar las publicaciones relativas al tema y evaluar la elegibilidad de nuestros pacientes, nos encontramos con dificultades ya resumidas por Soliotis y cols.,<sup>6</sup> como son: la ausencia de un consenso en la definición de compromiso del SN, uso de distintos criterios para el diagnóstico de SS, inclusión de SS secundarios y de pacientes con enfermedades que pueden afectar por sí mismas el SN (hipertensión arterial, diabetes, etc.), sobreposición de criterios con otras enfermedades del tejido conectivo, principalmente el LES, y, por último, merece especial mención el hecho de que nuestra población referida es altamente seleccionada, la que puede no representar el universo global de pacientes portadores de SS.

## COMPROMISO NEUROLÓGICO EN EL SS

### Compromiso autoinmune del sistema nervioso

La etiología autoinmune del compromiso del sistema nervioso en el SS está respaldada por observaciones de diversos fenómenos que enumeramos a continuación. En el estudio del líquido cefalorraquídeo (LCF) de pacientes portadores de SS activo, se ha objetivado la presencia de linfocitos, lo que sugiere la migración de éstos al SNC y síntesis intratecal de anticuerpos, lo que a su vez se traduce en un índice de IgG aumentado. También se ha observado la presencia de bandas oligoclonales en la electroforesis del LCF, además de evidencias de activación de la vía terminal del complemento.<sup>7</sup> Por otra parte, estudios histopatológicos en SNC confirman la existencia de un infiltrado mononuclear perivascular, con diferentes grados de vasculopatía isquémica, con o sin cambios hemorrágicos y signos de angiítis de pequeño vaso.<sup>8</sup> La producción de autoanticuerpos en el SS es conocida, asociándose a la presencia de anticuerpos antinucleares (AAN) y antiánígenos nucleares y citoplasmáticos (ENA), como son los anticuerpos anti-SSA-Ro y anti-SSB-La. La positividad del FR en pacientes con compromiso neurológico alcanza un porcentaje cercano al 50%.<sup>9</sup> Se ha discutido el rol patogénico del anti-SSA-Ro dada la asociación de pacientes con altos títulos de éste a vasculitis necrotizante.<sup>10</sup> *In vitro* los anticuerpos anti-Ro pueden unirse a células endoteliales y participar en la activación del endotelio. Distintas series han revelado mayor frecuencia en la positividad de las anticardiolipinas (ACL) y del RNP (6%), pero sin un correlato clínico estadísticamente significativo.<sup>6</sup> Sin embargo, en el mismo estudio de Alexander y cols., aproximadamente el 50% de los pacientes con compromiso del SNC severo resultaron seronegativos para anti-SSA-Ro, anti-SSB-La, factor reumatoideo (FR) y anticuerpos antinucleares (AAN), lo que sugiere, además, la participación de otros factores patogénicos. Tampoco ha sido posible relacionar la presencia de anticuerpos anti-P-ribosomal y antineuronales con el compromiso no-focal del SNC en pacientes con SS, a diferencia de lo observado en pacientes con LES neuropsiquiátrico.<sup>11</sup> Por último, la relación entre el fenotipo HLA y el compromiso neurológico en el SS es poco clara, planteándose más bien un rol regulador del HLA en la expresión clínica de éste.<sup>12</sup>

### Incidencia y clasificación del compromiso del sistema nervioso

El SS primario puede comprometer tanto el sistema nervioso central (SNC) como el sistema nervioso periférico (SNP). El compromiso de este último ha sido más

fácil de establecer, y su incidencia se estima entre el 10%-20% de los pacientes portadores de SS. Por el contrario, existe mayor controversia acerca de la real incidencia de la afectación del SNC, dada la variabilidad con la que se incluyen en los distintos estudios el compromiso neuropsiquiátrico, los trastornos del sueño, etc. En las distintas series varía entre 1,5% y 25% la frecuencia con que se afecta el SNC.<sup>13</sup>

En un estudio de cohorte, retrospectivo, de 82 pacientes con compromiso neurológico, realizado por S. Delalande y cols.,<sup>14</sup> se observa una distribución por sexo de 79% de mujeres y 21% de hombres. El promedio de edad al momento del diagnóstico fue de 55 años (28-80 años). La edad de comienzo de los síntomas neurológicos promedió los 53,1 años (19-79 años), con una duración promedio de enfermedad de 10,5 años. Un 44% de los pacientes tuvieron síntomas de síndrome de sicca como primera manifestación del SS y un 57%, un síntoma de la esfera neurológica. Por lo anterior, cuando la primera manifestación es neurológica se requiere un alto índice de sospecha del SS. Cabe mencionar que 13 pacientes mimetizaron al comienzo de su enfermedad un cuadro de esclerosis múltiple (EM). Por otro lado, más de la mitad de los pacientes presentaron más de una manifestación extraneurológica, siendo más frecuente en aquellos pacientes con compromiso del SNP.

### Compromiso del sistema nervioso periférico

Como se mencionó anteriormente, constituye la expresión neurológica más frecuente en el SS.<sup>15</sup> La forma clínica más prevalente corresponde a la esfera sensitiva; sin embargo, el grupo en su conjunto comprende una variedad de compromisos, como: la **polineuropatía sensitiva distal**, **polineuropatía sensitivo-motora**, la **polirradiculoneuropatía**, el **síndrome de la neurona motora**, la **mononeuritis múltiple**, **síndrome del túnel carpiano**, **neuropatía sensitiva del trigémino**, **polineuropatía sensitiva dolorosa sin ataxia sensitiva**, **neuropatía autonómica**, **neuropatía craneal múltiple** y, por último, mención especial merece, debido a sus características fisiopatológicas, la **neuropatía sensorio atáxica**.<sup>16</sup> La mayoría de estas patologías han sido reportadas a través de pequeñas series de casos clínicos, existiendo escasos estudios prospectivos que determinen su verdadera incidencia. No obstante, es probable que exista un considerable grado de subdiagnóstico, pues la frecuencia de diagnóstico aumenta considerablemente cuando se utilizan protocolos de estudio dirigidos a pacientes asintomáticos desde el punto de vista neurológico.<sup>17</sup> Algunos aspectos de la fisiopatología del compromiso periférico en

el SS los mencionaremos al revisar en mayor profundidad algunos de ellos.

### Neuropatía sensitiva y sensitivo-motora

Su frecuencia varía entre el 21,7% y el 50% cuando se estudian pacientes asintomáticos.<sup>15</sup> Su diagnóstico puede anteceder al del SS. Clínicamente se expresa como una **polineuropatía** o una mononeuropatía, que combinan distintos grados de compromiso neuropático sensitivo y/o motor. La mayoría se presenta clínicamente como un cuadro de disestesias o parestesias en la porción distal, tanto de las extremidades superiores como inferiores. De distribución asimétrica al inicio, una vez que adquiere un curso crónico puede ser en todo simétrica. Presenta alteración de la sensibilidad principalmente superficial (dolor, temperatura y tacto) con relativa normalidad de la sensibilidad profunda (propioceptiva), por lo que rara vez se mostrará clínicamente como un síndrome atáxico sensitivo. En su forma sensitiva pura, cursa con alteraciones de la motricidad fina, pero con fuerza conservada. Se describen casos de compromiso de tronco y de cara.

En la generación del daño se postula un mecanismo básicamente microangiopático e isquémico, con **infiltración perivascular** de distinta cuantía. De esta forma, se trata de un compromiso poco específico, que se ve influido por otras patologías que expresan daño microangiopático e isquemia, relacionadas o no con la edad, y que por sí mismas aumentan el riesgo de presentar polineuropatías, como son: la diabetes mellitus, la dislipidemia y la HTA crónica. Se discute, entonces, que una vasculitis propiamente tal sea la responsable del daño isquémico.

### Mononeuritis múltiple

Complicación neurológica grave e invalidante. Su comienzo es generalmente súbito o agudo, aunque puede presentar un curso subagudo. Al inicio los pacientes pueden quejarse exclusivamente de dolor y disestesias, de moderada a severa intensidad, en la región distal de las extremidades. Posteriormente, compromiso sensitivo, y principalmente motor, con paresia o franca plejía.

Con frecuencia en la biopsia de un nervio periférico, a menudo el nervio sural, se observa una verdadera "**vasculitis necrotizante**", de pequeñas arterias o arteriolas (vaso nervorum), que predomina sobre el compromiso perivascular, lo que confirma el carácter isquémico agudo de la lesión. Con el tiempo sobreviene una degeneración axonal activa secundaria, la mayor de las veces irreversible.

### Compromiso autonómico<sup>18-19</sup>

En pacientes con compromiso del SNP tiene una prevalencia de 6,3%, aunque es posible que el porcentaje sea considerablemente mayor si se estudian dirigidamente pacientes con afección del SNP. Acompaña con mucha frecuencia a otras neuropatías, principalmente a las de carácter atáxico. Puede deberse tanto a compromiso del nervio autonómico periférico como a una ganglionitis del ganglio autonómico con pérdida de neuronas simpáticas a este nivel. Clínicamente se sospechará ante la presencia de un síndrome de Adie (alteraciones del tamaño pupilar), por compromiso del ganglio ciliar, hipotensión ortostática sin otra causa aparente, taquicardia o bradicardia inapropiada, anhidrosis generalizada y alteraciones del control de temperatura de la piel, y excepcionalmente, por alteraciones de la motilidad gastrointestinal o retención urinaria.

### Compromiso de pares craneales

El compromiso más frecuente es el del nervio trigémino, secundario a una "ganglionitis gasseriana". Es una alteración principalmente sensitiva (**neuralgia del trigémino**) y que podría corresponder a la versión craneal de una **ganglionopatía sensorial** (ver más adelante). Incluso se ha observado como la forma de comienzo de una ataxia sensorial.<sup>16</sup> En otras ocasiones se presenta como una **neuropatía craneal múltiple** en donde predomina el compromiso motor agudo, de comportamiento muy similar al observado en cuadros de mononeuritis múltiple. En este caso, predomina un mecanismo vasculítico en el daño del nervio.

### Neuropatía sensorio-atáxica

Neuropatía característica del SS. Presenta un cuadro similar al observado como parte de un síndrome paraneoplásico. Generalmente su diagnóstico antecede al del SS. Clínicamente se expresa como un cuadro agudo o subagudo, caracterizado por ataxia (neuropatía atáxica) y positividad del signo de Romberg y/o pseudoatetosis. Existen relativa indemnidad de las neuronas motoras, atrofia muscular proximal precoz, pérdida de los reflejos tendíneos profundos y compromiso de la sensibilidad vibratoria. Los pacientes se quejan al inicio de parestesias en los dedos de las extremidades, que gradualmente se extienden a tronco y extremidades. A diferencia de las polineuropatías, el compromiso es esencialmente simétrico. A menudo presentan síntomas derivados de compromiso autonómico concomitante, lo que obliga a un estudio dirigido.

Análisis patológicos sugieren un daño inmunomediado contra algunas estructuras neuronales de las

raíces ganglionares dorsales, en las que se observa infiltración linfocitaria, principalmente de linfocitos-T, con destrucción de la célula ganglionar y degeneración axonal retrógrada y anterógrada secundaria.<sup>20</sup>

### Compromiso del sistema nervioso central

Como se señaló anteriormente, el compromiso del SNC es menos frecuente que el del SNP. Los reportes de prevalencia varían significativamente según la inclusión o no de pacientes con compromisos cognitivos no-focales o difusos, trastornos afectivos o de personalidad de distinta magnitud, trastornos del sueño y la meningitis aséptica, etc.<sup>21,22</sup> Algunas series muestran una frecuencia de compromiso central similar al observado en las neuropatías periféricas.<sup>14</sup>

Desde un punto de vista clínico, y de acuerdo a los trabajos de Malinow y cols.,<sup>23</sup> lo clasificamos así: compromiso cerebral no-focal o difuso, compromiso focal (Tabla 1) y compromiso de la médula espinal (mielopatías) (Tabla 2). La frecuencia de compromiso focal es mayor que la forma difusa, pero en la cohorte de M. Gavoni y cols.<sup>13</sup> la mayor prevalencia correspondió a las formas no-focales.

Por otro lado, y con cierta frecuencia, adquiere una forma clínica similar a la EM (EM-símil), dada por el carácter demielinizante, multifocal y su evolución en brotes. Las imágenes de la RNM son similares a las observadas en la EM, aunque afecta zonas del cerebro muy particulares, como son el cuerpo caloso y los ganglios basales. Por otro lado, los pacientes con EM-símil, en promedio, son mayores y presentan menor número de bandas oligoclonales cuando se les estudia el LCR. La coexistencia de compromiso periférico y de síntomas propiamente glandulares orienta más a un SS. La coexistencia de EM y SS es infrecuente y varía entre 0% y 3,1%.<sup>24</sup>

La patogénesis del compromiso del SNC no es clara, postulándose principalmente mecanismos isquémicos e inmunológicos. Como se mencionó al inicio, en estudios patológicos de vasos cerebrales pequeños, se observó una **vasculopatía isquémica/hemorrágica**, típicamente asociada a un infiltrado mononuclear perivascular, con distintos grados de compromiso del parénquima cerebral circundante. Alteraciones clínicas, con RNM de cerebro normal, pero con estudios de SPECT francamente alterados, confirman alteraciones funcionales de la perfusión cerebral sin lesiones orgánicas establecidas.<sup>23</sup>

Hay evidencia de compromiso del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal con hipoactividad de éste, en relación a un grupo control de pacientes sanos. Niveles menores de ACTH y de cortisol plasmático se correla-

**TABLA 1.**

#### Síntomas focales del SNC

- Desórdenes motores y sensitivos
- Afasia
- Disartria
- Convulsiones
- Pérdida visual
- Desórdenes del movimiento
- Síndrome de tronco cerebral
- Síndrome cerebeloso

#### Síntomas no-focales del SNC

- Encefalopatía aguda y subaguda
- Meningitis aséptica
- Disfunción cognitiva
- Demencia
- Meningitis aséptica
- Neuropsiquiátricos (25%-82%)
  - Depresión
  - Hipocondrías
  - Histeria
  - Déficit de concentración
  - Disminución de memoria
  - Déficit atencional.

cionaron con mayor incidencia de trastornos depresivos y ansiosos.<sup>23</sup>

Se deben considerar en el estudio de pacientes con SS y compromiso del SNC los estudios electrofisiológicos (electroencefalograma), el análisis del LCF, la RNM y eventualmente la angiografía cerebral. Más discusión se presenta en relación al SPECT y el compromiso fundamentalmente no-focal del SNC.

En general, no existe una buena correlación entre las manifestaciones clínicas de los pacientes y los hallazgos de las imágenes, debido a que el tipo de lesiones observadas es poco específico del SS, observándose zonas de infarto, isquemia, edema, desmielinización, gliosis perivascular y atrofia cerebral, las que pueden encontrarse en diferentes proporciones tanto en el compromiso difuso como focal.

El compromiso cognitivo y neuropsiquiátrico es difícil de documentar y requiere instrumentos clínicos adecuados para su pesquisa sistemática. En la serie de C. Lafitte se presentó como la complicación más frecuente, alrededor de un 47%. Pacientes con disfunción subcortical muestran principalmente alteraciones de la atención o

de la alerta (**demencia subcortical**). Por otro lado, cuando se compromete la zona cortical, sobrevienen el deterioro intelectual y la pérdida de habilidades de instrumentación (**demencia tipo Alzheimer**). Se ha descrito presencia de **síndrome cerebeloso y pseudobulbar**.<sup>25</sup> De las manifestaciones psiquiátricas destacan la **depresión**, la **hipocondría** y la **histeria**.

Se señala mayor prevalencia de trastornos del sueño, ya sea en la iniciación o mantención de éste, asociado a intensa fatiga durante el día.<sup>26</sup> Aproximadamente la mitad de los pacientes con SS refieren distintos grados de ansiedad, y casi un tercio de ellos cumplen los criterios de depresión.<sup>27</sup> Aunque la prevalencia de estos trastornos fue algo menor en la serie de Malinow,<sup>23</sup> éste reporta cerca de un 47% de coexistencia de **fibromialgia** y SS.

El compromiso agudo y focal del SNC requiere siempre el diagnóstico diferencial con un accidente vascular encefálico. Cuando el compromiso focal es de evolución subaguda o crónica, obligará a diferenciarlo de cuadros cerebrales primarios (tumores, epilepsia, trastornos extrapiramidales, etc.).

### Mielopatías

El compromiso de la médula espinal ocurre hasta en un 1% de los pacientes con SS. Hay una mayor prevalencia de mujeres, con un 75% y un promedio de edad de 48,2 años. Sin embargo, cuando se presenta en hombres, el promedio de edad baja a 33,2 años.<sup>28</sup> Es frecuente la **asociación con la neuritis óptica**.

El compromiso medular más frecuente es la **mielitis transversa aguda** (56%), cuyo cuadro clínico típico se caracteriza por el comienzo agudo de dolor cervical posterior e interescapular, seguido por déficit motor y sensitivo distal correspondiente a un nivel inferior a la lesión medular. Se reporta mortalidad asociada. El **síndrome de Brown-Séquard** se presenta cuando existe compromiso unilateral de la médula. En sus formas **subaguda** y **crónica** puede sumar compromiso esfinteriano y paraparesia espástica con una frecuencia de 28%. La mayoría de los pacientes presentan sólo un brote; sin embargo, cuando adquiere un curso temporal más prolongado, no se insistirá nunca lo suficiente en el diagnóstico diferencial con una EM.

En su patogenia se postula una vasculitis como principal causa, aunque algunos autores plantean la presencia de una injuria directa, localizada y mediada por anticuerpos.<sup>29</sup>

**TABLA 2.**  
**COMPROMISO DE MÉDULA ESPINAL EN SS**

- Mielitis transversa
- Mielitis progresiva crónica
- Síndrome de Brown-Séquard
- Vejiga neurogénica
- Enfermedad de la motoneurona inferior.

### CONCLUSIÓN

La lista de enfermedades del mesénquima que presentan algún compromiso del sistema nervioso es extensa. Reconocemos al LES como una de las más importantes. Sin embargo, el SS, que tiene una repercusión amplia y ocasionalmente severa en el SN, ha sido menos estudiado y caracterizado. En muchas de las formas clínicas mencionadas en esta revisión, a veces consideradas como idiopáticas, debe plantearse o descartarse la posibilidad de un SS, siendo necesario realizar los exámenes complementarios que permitan confirmar o descartar esta posibilidad.

El diagnóstico diferencial de las neuropatías en el SS es amplio, y será principalmente la historia clínica la que orientará a un diagnóstico adecuado. Otras enfermedades autoinmunes o inflamatorias pueden también afectar el SN, como son: el LES, las **vasculitis** que afectan el SNC, la **sarcoidosis** y la **enfermedad de Behçet**. Se suman las enfermedades infecciosas como la sífilis o la infección por HTLV-1 y el HIV; las enfermedades metabólicas, congénitas o adquiridas, como la **deficiencia de vitamina B-12**; y, por último, las enfermedades neoplásicas como los **linfomas** o **tumores primarios del sistema nervioso**.<sup>30</sup>

### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Sjögren H. Zur Kenntnis der Keratoconjunctivitis sicca (Keratitis filiformis bei Hipofunktion der Tränendrüsen). Acta Ophthalmol (Kbh) (suppl 2) 1933; 1-151.
2. Thomas E, Hay EM, Hajeer A, Silman AJ. Sjögren`s syndrome: a community-based study of the prevalence and impact. Br J Rheumatol 1998; 37: 1069-76.
3. Skopoulis FN, Dafni U, Ioannidis JPA, Moutsopoulos HM. Clinical evolution and morbidity and mortality of primary Sjögren`s syndrome. Semin Arthritis Rheum 2000; 29:296-304.
4. Alexander EL, Provost TT, Stevens MB, Alexander GE. Neurologic complications of primary Sjögren`s syndrome. Medicine 1982; 61:247-257.

5. Vitali C, Bombardieri S, Johnsson R, Moutsopoulos HM, Alexander EL, Carsons SE, TE Daniels, PC Fox, RI Fox, SS Kassan, SR Pillemer, N Talal, MH Weisman, and the European Study Group on Classification Criteria for Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis* 2002; 61:554-558.
6. Saliotis FC, Mavragani CP, Moutsopoulos HM. Central nervous system involvement in Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis* 2004; 63(6):616-620.
7. Alexander EL, Malinow K, Lejewski JE, Jerdan MS, Provost TT, Alexander GE. Primary Sjögren's syndrome with central nervous system disease mimicking multiple sclerosis. *Ann Intern Med* 1986; 104:323-30.
8. Alexander EL. Neurologic disease in Sjögren's syndrome: mononuclear inflammatory vasculopathy affecting central/peripheral nervous system and muscle. *Rheum Dis Clin North Am* 1993; 19:869-908.
9. Binder A, Snaith ML, Isenberg D. Sjögren's syndrome: a study of its neurological complications. *Br J Rheumatol* 1988; 27(4):275-280.
10. Alexander EL, Ranzenbach MR, Kumar AJ, Kozachuk WE, Rosenbaum AE, Patronas N, Harley JB, Reichlin M. Anti-Ro(SS-A) autoantibodies in central nervous system disease associated with Sjögren's syndrome (CNS-SS): clinical, neuroimaging, and angiographic correlates. *Neurology* 1994; 44(5):899-908.
11. Spezialetti R, Bluestein HG, Peter JB, Alex Alexander EL. Neuropsychiatric disease in Sjögren's syndrome: anti-ribosomal P and anti neuronal antibodies. *Am J Med* 1993; 95(2):153-160.
12. Hietaharju A, Korpela M, Ilonen J, Frey H. Nervous system disease, immunological features, and HLA phenotype in Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis* 1992; 51(4):506-509.
13. Govoni M, Bajocchi G, Rizzo N, Tola MR, Caniatti L, Tugnoli V, Colamussi P, Trotta F. Neurological involvement in primary Sjögren's syndrome: clinical and instrumental evaluation in a cohort of Italian patients. *Clin Rheumatol* 1999; 18(4):299-303.
14. Delalande S, de Seze J, Fauchais AL, Hachulla E, Stojkovic T, Ferriby D, Dubucquoi S, Pruvo JP, Vermersch P, Hatron PY. Neurologic manifestations in primary Sjögren's syndrome: a study of 82 patients. *Medicine (Baltimore)* 2004; 83(5):280-291.
15. Lafitte C, Amoura Z, Cacoub P, Pradat-Diehl P, Pieq C, Salachas F, Leger JM, Piette JC, Delattre JY. Neurological complications of primary Sjögren's syndrome. *J Neurol* 2001; 248(7):577-584.
16. Mori K, Iijima M, Koike H, Hattori N, Tanaka F, Watanabe H, Katsuno M, Fujita A, Aiba I, Ogata A, Saito T, Asakura K, Yoshida M, Hirayama M, Sobue G. The wide spectrum of clinical manifestations in Sjögren's syndrome-associated neuropathy. *Brain* 2005; 128(Pt 11):2480-2482.
17. Barendregt PJ, van den Bent MJ, van Raaij-van den Aarsen VJ, van den Meiracker AH, Vecht CJ, van der Heijde GL, Markusse HM. Involvement of the peripheral nervous system in primary Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis* 2001; 60(9):876-881.
18. Mori K, Koike H, Misu K, Hattori N, Ichimura M, Sobue G. Spinal cord magnetic resonance imaging demonstrates sensory neuronal involvement and clinical severity in neuronopathy associated with Sjögren's syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001; 71:488-492.
19. Sorajja P, Poirier MK, Bundrick JB, Matteson EL. Autonomic failure and proximal skeletal myopathy in a patient with primary Sjögren syndrome. *Mayo Clin Proc* 1999; 74(7):695-697.
20. Kuntzer T, Antoine JC, Steck AJ. Clinical features and pathophysiological basis of sensory neuronopathies (ganglionopathies). *Muscle Nerve* 2004; 30(3):255-268.
21. Chin RL y Latov N. Central Nervous System. Manifestations of Rheumatologic Diseases. *Curr Opin Rheumatol* 2005; 17(1):91-99.
22. Alexander GE, Provost TT, Stevens MB, Alexander EL. Sjögren's syndrome: central nervous system manifestations. *Neurology* 1981; 31(11):1391-1396.
23. Malinow KL, Molina R, Gordon B, Selnes OA, Provost TT, Alexander EL. Neuropsychiatric dysfunction in primary Sjögren's syndrome. *Ann Intern Med* 1985; 103(3):344-350.
24. De Seze J, Devos D, Castelnovo G, Labauge P, Dubucquoi S, Stojkovic T, Ferriby D, Vermersch P. The prevalence of Sjögren's syndrome in patients with primary progressive MS. *Neurology* 2001; 57:1359-1363.
25. Wong S, Pollock AN, Burnham JM, Sherry DD, Dlugos DJ. Acute cerebellar ataxia due to Sjögren's syndrome. *Neurology* 2004; 62(12):2332-2333.
26. Gudbjornsson B, Broman JE, Hetta J, Hallgren R. Sleep disturbances in patients with primary Sjögren's syndrome. *Br J Rheumatol* 1993; 32(12):1072-1076.
27. Valtysdottir ST, Gudbjornsson B, Lindqvist U, Hallgren R, Hetta J. Anxiety and depression in patients with primary Sjögren's syndrome. *J Rheumatol* 2000; 27(1):165-169.
28. Williams CS, Butler E, Roman GC. Treatment of myelopathy in Sjögren's syndrome with a combination of prednisone and cyclophosphamide. *Arch Neurol* 2001; 58(5):815-819.
29. Hermisson M, Klein R, Schmidt F, Weller M, Kuker W. Myelopathy in primary Sjögren's syndrome: diagnostic and therapeutic aspects. *Acta Neurol Scand* 2002; 105(6):450-453.
30. Scotti G y Gerevini S. Diagnosis and differential diagnosis of acute transverse myelopathy. The role of neuroradiological investigations and review of the literature. *Neurol Sci* 2001; 22 (Suppl 2):S69-73.