

Presente y futuro de las terapias biológicas en el Síndrome de Sjögren primario

MUÑOZ S*, BRITO-ZERÓN P*, CASTELLANOS JA**, BELENGUER R***, ROSAS J****, RAMOS-CASALS M*

*Servicio de Enfermedades Autoinmunes. IDIBAPS, Hospital Clínic. Barcelona

**Servicio de Reumatología. Hospital Arnau de Vilanova. Valencia

***Sección de Reumatología. Hospital 9 d'Octubre. Valencia

****Servicio de Reumatología. Hospital de la Vila-Joiosa. Alicante

Correspondencia: Manuel Ramos-Casals - Servicio de Enfermedades Autoinmunes - Hospital Clínic - Villarroel, 170 - 08036 Barcelona

✉ mramos@clinic.ub.es

RESUMEN

Estudios recientes han analizado nuevas propuestas terapéuticas en el síndrome de Sjögren (SS), enfocadas principalmente en el uso de agentes biológicos. Las terapias dirigidas contra las células B parecen ser los agentes más prometedores en el SS primario (SSP), especialmente rituximab, el cual se ha usado en más de 50 casos reportados. Otros tratamientos incluyen el epratuzumab y el belimumab. En un futuro cercano, los agentes biológicos jugarán un papel clave en el tratamiento de complicaciones graves, ampliando las opciones terapéuticas en el SSP y ofreciendo un punto de vista más optimista del tratamiento de esta enfermedad. Sin embargo, los posibles riesgos y beneficios del uso de estos fármacos deben ser cuidadosamente balanceados.

Palabras clave: síndrome Sjögren, terapia biológica, rituximab

1. INTRODUCCIÓN

El síndrome de Sjögren (SS) es una enfermedad autoinmune sistémica que principalmente afecta a las glándulas exocrinas y generalmente se presenta como sequedad persistente de la boca y los ojos¹. Se estima que de 2 a 4 millones de personas en los Estados Unidos tienen SS, de los cuales aproximadamente 1 millón tienen un diagnóstico establecido²⁻⁸. La enferme-

dad puede ocurrir en todas las edades pero típicamente tiene su establecimiento entre la cuarta y sexta décadas de la vida, aunque algunos casos se detectan en mujeres más jóvenes, especialmente en madres de recién nacidos con bloqueo cardíaco congénito⁹. La variabilidad en la presentación del SS puede explicar parcialmente la demora en el diagnóstico de hasta 9 años desde el establecimiento de los síntomas¹⁰.

El SSP representa un modelo patológico de la evolución desde la activación del linfocito B policlonal a la expansión de la célula B oligo-monoclonal, lo cual puede culminar en el desarrollo de una enfermedad linfoproliferativa maligna¹⁰. Frecuentemente se observa una activación policlonal de linfocitos B en tejidos exocrinos en pacientes con SSP; la estimulación permanente de células B autorreactivas favorece eventos oncogénicos y puede conducir al desarrollo de linfoma de células B¹¹.

En el presente, no existe tratamiento capaz de modificar la evolución del SS y la propuesta terapéutica se basa en el reemplazo sintomático la estimulación de las secreciones glandulares, usando agentes sustitutivos y muscarínicos orales, mientras que la afectación extraglandular requiere una terapia específica de órgano con corticosteroides e inmunosupresores. El uso de agentes biológicos dirigidos a moléculas y receptores invo-

lucrados en la etiopatogenia del SSP, abre una nueva era en el manejo terapéutico de estos pacientes (Tabla 1).

2. TERAPIAS ANTI-LINFOCITO B

2.1. Rituximab

El rituximab, anticuerpo monoclonal dirigido contra el receptor linfocitario CD20, es la terapia biológica más prometedora en el tratamiento del SS. El CD-20 se considera un marcador específico para células B, altamente expresado en la superficie de los linfocitos pre-B y de las células B maduras activadas, pero no se expresan en otras células¹². En 1997, el rituximab fue el primer agente monoclonal terapéutico aprobado por la FDA para el tratamiento del linfoma de células B, y ha sido usado para tratar pacientes con enfermedades autoinmunes no neoplásicas, tales como trombocitopenia autoinmune, AR, anemia hemolítica y crioglobulinemia mixta¹³. El blanco específico del rituximab (células B) podría sugerir un papel en la modificación de eventos etiopatogénicos de pacientes con SSP. Estudios recientes^{14,15} han mostrado excelentes resultados en pacientes con LES, una enfermedad autoinmune sistémica también caracterizada por la hiperreactividad de células B.

Tres estudios recientes, todos con un diseño abierto, han evaluado el papel terapéutico del rituximab en pequeñas series de pacientes con SSP.

1.- Gottenberg et al¹⁶ describieron 6 pacientes con SSP tratados con rituximab por linfoma asociado (n=2) y características sistémicas (n=4).

2.- Pijpe et al¹⁷ dirigieron un estudio fase II en 8 pacientes con SSP activo de corta duración (<4 años) y 7 pacientes con SSP y linfoma de tipo tejido linfoide asociado a mucosa (MALT). Los pacientes fueron tratados con 4 infusiones de rituximab (375 mg/m²) semanalmente después de pretratamiento con prednisona (25 mg) y clemastina.

3.- Seror et al¹⁸ hicieron un análisis retrospectivo de 16 pacientes con SSP que recibieron rituximab para linfoma (n=5) o manifestaciones sistémicas (n=11).

TABLA 1

CLASIFICACIÓN DE LAS NUEVAS TERAPIAS BIOLÓGICAS
Terapias anti-linfocito B <ul style="list-style-type: none"> • Rituximab (anti-CD20) • Ocrelizumab (anti-CD20 humanizado) • Epratuzumab (anti-CD22) • Belimumab (anti-BAFF)
Terapias anti-linfocito T <ul style="list-style-type: none"> • Efalizumab (anti-CD11a) • Alefacept (anti-CD2) • Abatacept (anti-CD80/86)
Terapias anti-citocinas <ul style="list-style-type: none"> • Infliximab (anti-TNF) • Etanercept (anti-TNF) • Tocilizumab (anti-IL6r) • Otras (anti-IL10, anti-IL17, anti-IFN±)
Terapias anti-complemento <ul style="list-style-type: none"> • Eculizumab (anti-C5a/C5b-9)

TABLA 2

INDICACIONES CLÍNICAS PARA EL USO DE RITUXIMAB EN EL SS PRIMARIO
a) Síndrome seco ^{16,17}
b) Disfunción de glándulas salivares ¹⁷
c) Artritis grave ¹⁸
d) Neuropatía periférica ^{18,27}
e) Glomerulonefritis ²⁸
f) Vasculitis crioglobulinémica ^{18,28}
g) Escleritis refractaria ²³
h) Citopenias graves ¹⁸
i) Linfoma de células B ^{16-22,26}

Se han reportado 15 casos adicionales de pacientes individuales tratados con rituximab¹⁹⁻²⁸. En estos pacientes, las principales indicaciones clínicas para su uso fueron manifestaciones de sequedad, afectación extraglandular y linfoma asociado (Tabla 2).

a) Mejoría de las manifestaciones de sequedad

El efecto del rituximab en las manifestaciones sicca se ha analizado específicamente en tres estudios. Gottenberg et al¹⁶

describieron una significativa mejoría en la sensación subjetiva de sequedad en 3 pacientes y la estabilización de las pruebas diagnósticas en 2. Pijpe et al¹⁷ también encontraron una significativa mejoría en los síntomas subjetivos e incremento en la función glandular salivar en aquellos pacientes que conservan función residual. En contraste, Seror et al¹⁸ encontraron que la sequedad mejoró en solo una minoría de pacientes. Debido al bajo número de pacientes incluidos en estos estudios, deberían realizarse estudios controlados de mayor magnitud para evaluar la eficacia del rituximab en la sequedad de los pacientes con SSP.

b) Manifestaciones extraglandulares

El rituximab ha sido usado con éxito para tratar las manifestaciones sistémicas del SSP. Gottenberg et al¹⁶ reportaron eficacia terapéutica en 5 de 6 pacientes con afectación extraglandulares, con reducción de la dosis de corticosteroides en 4 de 5 pacientes. Seror et al¹⁸ describieron resultados similares en 11 pacientes con SSP tratados con rituximab por crioglobulinemia mixta (n=5), enfermedad pulmonar refractaria con poliartritis (n=2), poliartritis grave (n=2), trombocitopenia (n=1) y monoartritis múltiple (n=1). Se observó eficacia del tratamiento en 9 de estos 11 pacientes, con reducción de la dosis de corticosteroides en todos los casos.

El rituximab ha sido usado para tratar otras características sistémicas relacionadas con el SS en casos aislados. Ahmadi et al²³ trataron una paciente con SS y con escleritis anterior refractaria, mientras que Gorson et al²⁷ describieron mejoría significativa en un paciente con neuropatía sensorial. Touma et al²⁸ reportaron substancial mejoría en un paciente con púrpura cutánea y glomerulonefritis. Por contra, Ring et al²⁴ no encontraron efecto del rituximab en acidosis tubular renal. De este modo, los datos actuales sugieren que el rituximab parece tener efecto significativo en la mayoría de las manifestaciones extraglandulares asociada con SSP.

c) Linfoma de células B

Se han publicado reportes recientes de pacientes con SS y linfoma tratados con rituximab. Shih et al¹⁹ describieron la resolución de linfoma no Hodgkin (LNH) en pacientes con SS tratados con rituximab; Somer et al trató un paciente con SS y linfoma con rituximab, observando mejoría de la parotidomegalia, pruebas oculares y tasa de flujo salivar y Harner et al²¹ trataron exitosamente un linfoma de la zona marginal asociado con SS.

Los principales estudios de rituximab en pacientes con SSP incluyeron pacientes con linfoma asociado. Gottenberg et al¹⁶ observaron remisión completa en uno de los dos pacientes con linfoma. De los 7 pacientes con MALT incluidos en el estudio de Pijpe et al¹⁷, se alcanzó remisión completa en 3 casos, el linfoma permaneció estable en 3 y progresó en 1. Seror et al¹⁸ reportaron mejores resultados, con eficacia del tratamiento en 4 de los 5 pacientes con linfoma. Globalmente, se observó respuesta terapéutica al rituximab en 8 de los 13 pacientes con SS y linfoma.

El rituximab también ha sido postulado como quimioterapia adyuvante en pacientes con SSP diagnosticados de linfoma de célula B agresivos. En un estudio reciente, Voulgarelis et al²⁶ describieron la remisión a largo plazo de linfoma difuso de células B grandes en 6 pacientes con SSP que recibieron combinación de CHOP y rituximab. Estos resultados fueron mejores que los de 9 casos tratados únicamente con CHOP.

También se ha publicado la utilización de rituximab en el tratamiento de 2 pacientes con SS asociado a virus de hepatitis C (VHC) que desarrollaron linfoma de células B²² (Figura 1). Se han observado pocos efectos colaterales en estudios recientes en pacientes con VHC, sin empeoramiento de la hepatopatía subyacente^{29,30}. El rituximab puede considerarse una terapia segura y efectiva para el linfoma de células B en pacientes con SS, ya sea en su forma primario o asociado con VHC.

d) Efectos adversos

La tolerabilidad y seguridad del rituximab han sido bien descritas en artículos

de revisión sobre linfoma de células B y en estudios clínicos en AR (31). Los eventos adversos más frecuentes son reacciones a la infusión (30-35%), usualmente ligeras a moderadas. Actualmente no hay datos que sugieran incremento del riesgo a infecciones oportunistas (incluyendo tuberculosis) o al desarrollo de malignidad. Se ha reportado neutropenia en 8% de los pacientes con linfoma de células B tratados con rituximab y debería tomarse en cuenta debido a su frecuente detección en pacientes con SSP³². Como el rituximab es un anticuerpo quimérico, se han comunicado anticuerpos humanos anti-quiméricos (AsHAQ) en 9% de pacientes con AR, aunque los eventos adversos relacionados con AsHAQ son raros³¹. Se ha reportado algunos casos de eventos graves relacionados con la infusión, incluyendo enfermedad del suero³³.

Cuatro de los 15 pacientes (27%) incluidos en el estudio de Pijpe et al (17) desarrollaron AsHAQ. Tres (19%) de los 16 pacientes tratados por Seror et al¹⁸ experimentaron efectos adversos graves, aunque sólo uno desarrolló una leve reacción similar a la enfermedad del suero con AsHAQ positivos. Cinco de los 16 pacientes fueron tratados nuevamente con buena eficacia y tolerancia, excepto por una probable reacción similar a la enfermedad del suero en un paciente. Las diferentes prevalencias de eventos adversos descritas en estos estudios pueden estar relacionadas al uso concomitante de corticosteroides. Esto sugiere que en el SSP, el rituximab debería usarse junto con corticosteroides diarios (como ocurre con el uso de agentes inmunosupresores) más que como monoterapia. Evidencia reciente sugiere que el uso de anti-CD20 humanizado podría ser una alternativa en pacientes con enfermedades autoinmunes que desarrollan AsHAQ después de recibir rituximab³⁴.

El 19 de Diciembre de 2006, la FDA publicó una alerta basada en 2 reportes espontáneos de leucoencefalopatía multifocal progresiva y fatal (LMP) en pacientes con LES que habían recibido rituximab³⁵. La LMP fue comunicada

por primera vez en enfermedades reumáticas en 1975 en un paciente con AR tratado con clorambucil³⁶. Se han reportado casos, en pacientes con enfermedades autoinmunes sistémicas como granulomatosis de Wegener y LES³⁷⁻³⁹. Hasta la fecha, se han comunicado 20 casos no relacionados a agentes biológicos en pacientes con LES, la mayoría de los cuales habían recibido altas dosis de corticosteroides y uno o más agentes inmunosupresores. Aunque la LMP no ha sido todavía comunicada en pacientes con SS, los candidatos a rituximab deberían ser advertidos sobre la posible ocurrencia de LMP e incrementar la vigilancia del desarrollo de síntomas neurológicos como paresia, problemas de coordinación o deterioro cognitivo. Por ello, puede ser prudente considerar la participación preexistente del SNC como escenario de precaución para su uso en SSP.

2.2. Epratuzumab

CD22 es una sialoglicoproteína transmembrana de tipo I de 135 kDa de la superfamilia de las inmunoglobulinas (Ig) restringida los linfocitos B⁴⁰. Se expresa en las células B en las zonas folicular, del manto y marginal; pero está débilmente presente en las células B germinales⁴¹. La modulación selectiva de células B se ha alcanzado recientemente utilizando un anticuerpo monoclonal humanizado dirigido contra CD22. Este anticuerpo (epratuzumab) fue desarrollado originalmente para el tratamiento de LNH, siendo eficaz, con buen perfil de seguridad⁴⁴. Recientemente, se han obtenido resultados prometedores con el uso de epratuzumab en pacientes con LES⁴⁵.

Steinfeld et al⁴⁶ han dirigido un estudio abierto fase I/II investigando la seguridad y eficacia del epratuzumab en el tratamiento de pacientes con SSP activo. Dieciséis pacientes recibieron 4 infusiones de 360 mg/m² de epratuzumab, una vez cada 2 semanas, con seguimiento de 6 meses. Catorce pacientes recibieron todas las infusiones sin reacciones significativas, 1 paciente recibió 3 infusiones y 1 discontinuó el

tratamiento debido a una reacción aguda leve en la primera infusión. Tres pacientes mostraron niveles moderadamente elevados de AsHAQ sin manifestaciones clínicas. Los niveles de células B se redujeron en 54% y 39% a las 6 y 18 semanas, respectivamente; pero los niveles de células T, inmunoglobulinas y pruebas de laboratorio de rutina no cambiaron significativamente. El 53% de pacientes alcanzaron una respuesta clínica a las 6 semanas. De acuerdo a este estudio preliminar, el epratuzumab parece ser un tratamiento prometedor en el SSP activo.

2.3. Belimumab

El factor de actividad de células B (BAFF), un miembro recientemente descrito de la familia de ligandos del factor de necrosis tumoral (TNF)⁴⁷ es esencial para el control de la maduración y supervivencia de células B⁴⁸ y ha generado un gran interés en enfermedades autoinmunes tales como SS y LES⁴⁹⁻⁵⁵. Los agentes que bloquean el BAFF pueden ser una terapia prometedora en pacientes con SSP. El belimumab, un anticuerpo humano monoclonal contra la proteína humana estimuladora de linfocito B (ELB), está en desarrollo en estudios clínicos fase II en LES y AR.

3. TERAPIAS ANTI-LINFOCITO T

Agentes terapéuticos como efalizumab y alefacept han sido aprobados por la FDA para el tratamiento de algunas enfermedades autoinmunes inflamatorias como psoriasis⁶².

El efalizumab (Raptiva®) es un anticuerpo monoclonal humanizado dirigido contra el componente CD11a del antígeno leucocitario funcional 1 (LFA-1), que previene su unión a las moléculas de adhesión intracelulares. Un estudio de fase II actualmente está reclutando pacientes con SSP en Estados Unidos.

El alefacept (Amevive®) es un fármaco inmunomodulador selectivo que bloquea la interacción LFA-3/CD2 necesaria para la activación y proliferación de las células T efectoras de memoria mediante su unión al CD2 expresado en

FIGURA 1

LINFOMA MALT OCULAR



a) antes del tratamiento con rituximab y b) tres años después del tratamiento.

la superficie de la célula T. El alefacept parece ser una terapia biológica segura para placas crónicas de psoriasis moderada a grave con pocos efectos colaterales reportados.

El abatecept (Orencia®) es una proteína de fusión soluble que consiste del dominio extracelular del antígeno leucocitario T citotóxico humano 4 (CTLA-4) unido a la porción Fc modificada de la IgG1 humana. El abatecept ha sido recientemente aprobado para el tratamiento de la AR refractaria a otros agentes y parece ser más inmunosupresora que los bloqueadores del TNF alfa.

4. TERAPIAS ANTI-CITOCINAS

Algunos estudios sugieren un posible papel de las citocinas en la etiopatogenia del SSP. Sin embargo, datos recientes demuestran que los excelentes resultados obtenidos en enfermedades reumáticas, como la AR o las espondiloartropatías, usando bloqueantes de algunas citocinas, no han sido confirmados en enfermedades autoinmunes sistémicas tales como LES o SSP.

4.1. Infliximab

Estudios recientes han analizado el papel del infliximab para el tratamiento del SSP. En un estudio piloto abierto en un solo centro, Steinfeld et al⁵⁶ encontró mejoría en parámetros clínicos y funcionales en 16 pacientes con SSP tratados con 3 infusiones de infliximab (3 mg/kg) a las semanas 0, 2 y 6. En un estudio de seguimiento a 2 años que

incluyó 10 de estos 16 pacientes, los mismos autores encontraron una significativa disminución en las manifestaciones globales y locales de la enfermedad en los 10 pacientes⁵⁷.

Sin embargo, el estudio clave para evaluar el efecto terapéutico del infliximab en el SSP fue publicado recientemente por Mariette et al⁵⁸. Estos autores dirigieron un estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, en 103 pacientes con SSP, aleatorizados a recibir infusiones de infliximab (5 mg/kg) o placebo en las semanas 0, 2 y 6 y fueron seguidos hasta por 22 semanas. Este estudio, no ha mostrado ninguna evidencia de eficacia del infliximab respecto a placebo ($p=0.89$) en el SSP⁵⁸. Por tanto, los agentes anti-TNF no deberían considerarse como opción de primera línea para el tratamiento de SS primario.

4.2. Etanercept

Dos estudios recientes realizados en pequeñas series de pacientes han demostrado un limitado efecto benéfico del etanercept en el SSP (Tabla 2). Sankar et al⁵⁹ dirigieron un estudio de etanercept aleatorizado de 12 semanas, doble ciego, controlado con placebo, en 28 pacientes que recibieron 25 mg de etanercept o placebo (vehículo) en 12 inyecciones subcutáneas semanales. De los 14 pacientes que recibieron etanercept, 11 tenían SSP y 3 SS secundario a artritis reumatoide. Tres pacientes tratados con etanercept y 1 que recibió place-

bo no completaron el estudio. No hubo diferencias significativas entre los grupos en cuanto a cambios en las medidas subjetivas de los síntomas orales u oculares (por escala visual análoga), el nivel de IgG, el resultado de la prueba de Schirmer, la puntuación de van Bijsterveld y el flujo salivar.

Zandbelt et al⁶⁰ evaluaron el efecto del etanercept en los signos sicca, sistémicos e histológicos de 15 pacientes con SSP que fueron tratados con 25 mg de etanercept subcutáneo 2 veces por semana durante 12 semanas, con visitas de seguimiento a las semanas 18 y 24. No se observó en ningún paciente incremento en la función de las glándulas salivares o lacrimales, ni afectó a los resultados de la biopsia de glándulas salivales menores. En 4 pacientes se notó disminución de la fatiga, que también se reflejó por disminución en las puntuaciones del cuestionario MFI. Un tratamiento repetido hasta las 26 semanas mostró los mismos resultados. Estos estudios no evidencian que el tratamiento con etanercept sea eficaz en el SS.

CONCLUSIONES

Los agentes biológicos, en particular las terapias dirigidas contra células B, constituyen un gran avance en el manejo terapéutico de los pacientes con SSP, incluso aún cuando no están aprobados para este uso por la FDA y la EMEA. Actualmente, su uso debe centrarse en pacientes con situaciones con afectación sistémica grave refractaria o con intole-

rancia a la terapia estándar (corticosteroides e inmunosupresores). El inicio de la terapia biológica debería ser precedido por una detallada historia y un examen físico completo con el objeto de considerar posibles contraindicaciones. Ya que los riesgos globales y a largo plazo de los agentes biológicos en pacientes con SSP no se conocen, la decisión de usarlos debe basarse exclusivamente en el juicio clínico del especialista. Los dos casos de LMP reportados en pacientes con LES tratados con rituximab³⁵, junto con la reciente comunicación de un caso adicional en un paciente con AR tratado con etanercept⁶¹, refuerzan la necesidad de una cuidadosa evaluación del perfil riesgo/beneficio del uso de agentes biológicos en pacientes con enfermedades reumáticas y autoinmunes sistémicas.

Las terapias dirigidas contra células B parecen ser los agentes más prometedores en el SSP, especialmente el rituximab, el cual ha sido utilizado en más de 50 casos reportados. El rituximab ha demostrado eficacia terapéutica en el tratamiento de procesos extraglandulares y linfoproliferativos asociados, aunque aún no están disponibles datos procedentes de estudios aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo. Otras terapias promisorias dirigidas contra células B incluyen agentes contra células CD22+ (epratuzumab) y terapias que antagonizan Blys/BAFF (belimumab). Parece lógico que estos agentes pueden tener un papel en modificar los eventos etiopatogénicos de pacientes con SSP, una enfermedad caracterizada por hiperactividad de células B. No obstante, los promisorios resultados obtenidos en estudios abiertos del uso de agentes contra células B en el SSP deberán confirmarse en estudios controlados.

Estudios controlados recientes han mostrado falta de eficacia de los agentes anti-TNF (infliximab, etanercept) en el SSP. Las estrategias basadas en terapias dirigidas a las células T (efalizumab, abatacept, alefacept) deberían realmente ser consideradas como posibles opciones terapéuticas en el futuro, aunque la pobre respuesta obtenida con

agentes anti-TNF (que pueden considerarse parcialmente dirigidos contra células T) podría sugerir una falta de respuesta similar.

A pesar de su frecuencia y relevancia clínica, el SSP se ha considerado tradicionalmente como una enfermedad autoinmune de "segunda línea". La reciente aparición de las terapias biológicas sugiere nuevas posibilidades para el manejo terapéutico de esta enfermedad, ofreciendo un punto de vista más optimista del tratamiento del SSP.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Ramos-Casals M, Tzioufas AG, Font J. Primary Sjogren's syndrome: new clinical and therapeutic concepts. *Ann Rheum Dis*. 2005;64:347-54.
- 2.- Kassan SS, Moutsopoulos HM. Clinical manifestations and early diagnosis of Sjogren syndrome. *Arch Intern Med*. 2004;164:1275-84.
- 3.- 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.
- 4.- 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.
- 5.- 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.
- 6.- Pillemer SR, Matteson EL, Jacobsson LT, et al. Incidence of physician-diagnosed primary Sjogren syndrome in Residents of Olmsted County, Minnesota. *Mayo Clin Proc* 2001; 76: 593-599.
- 7.- Garcia-Carrasco M, Ramos-Casals M, Rosas J, et al. Primary Sjogren syndrome: clinical and immunologic disease patterns in a cohort of 400 patients. *Medicine (Baltimore)* 2002 ;81 :270-80.
- 8.- Skopouli FN, Dafni U, Ioannidis JP, Moutsopoulos HM. Clinical evolution, and morbidity and mortality of primary Sjogren's syndrome. *Semin Arthritis Rheum*. 2000;29:296-304.
- 9.- Haga HJ, Gjesdal CG, Koksvik HS, Skomsvoll JF, Irgens LM, Ostensen M. Pregnancy outcome in patients with primary Sjogren's syndrome. a case-control study. *J Rheumatol*. 2005;32:1734-6.
- 10.- Fox RI. Sjogren's syndrome. *Lancet*. 2005;366:321-31.
- 11.- Zintzaras E, Voulgarelis M, Moutsopoulos HM. The risk of lymphoma development in autoimmune diseases: a meta-analysis. *Arch Intern Med*. 2005;165:2337-44.
- 12.- Stashenko P, Nadler LM, Hardy R, Schlossman SF. Characterization of a human B lymphocyte-specific antigen. *J Immunol*. 1980;125:1678-85.
- 13.- Silverman GJ, Weisman S. Rituximab therapy and autoimmune disorders: prospects for anti-B cell therapy. *Arthritis Rheum*. 2003;48:1484-92.
- 14.- Smith KG, Jones RB, Burns SM, Jayne DR. Long-term comparison of rituximab treatment for refractory systemic lupus erythematosus and vasculitis: Remission, relapse, and re-treatment. *Arthritis Rheum*. 2006;54:2970-82.
- 15.- Leandro MJ, Cambridge G, Edwards JC, Ehrenstein MR, Isenberg DA. B-cell depletion in the treatment of patients with systemic lupus erythematosus: a longitudinal analysis of 24 patients. *Rheumatology (Oxford)*. 2005;44:1542-5.
- 16.- Gottenberg JE, Guillemin L, Lambotte O, et al. Tolerance and short term efficacy of rituximab in 43 patients with systemic autoimmune diseases. *Ann Rheum Dis*. 2005;64:913-20.
- 17.- Pijpe J, van Imhoff GW, Spijkervet FK, et al. Rituximab treatment in patients with primary Sjogren's syndrome: an open-label phase II study. *Arthritis Rheum*. 2005;52:2740-50.
- 18.- Seror R, Sordet C, Guillemin L, et al. Tolerance and efficacy of rituximab and changes in serum B cell biomarkers in patients with systemic complications of primary Sjogren's syndrome. *Ann Rheum Dis*. 2006 Sep 1; [Epub ahead of print]
- 19.- Shih WJ, Ghesani N, Hongming Z, Alavi A, Schusper S, Mozley D. F-18 FDG positron emission tomography demonstrates resolution of non-Hodgkin's lymphoma of the parotid gland in a patient with Sjogren's syndrome: before and after anti-CD20 antibody rituximab therapy. *Clin Nucl Med*. 2002;27:142-3.
- 20.- Somer BG, Tsai DE, Downs L, Weinstein B, Schuster SJ; American College of Rheumatology ad hoc Committee on Immunologic Testing Guidelines. Improvement in Sjogren's syndrome following therapy with rituximab for marginal zone lymphoma. *Arthritis Rheum*. 2003;49:394-8.
- 21.- Harner KC, Jackson LW, Drabick JJ. Normalization of anticardiolipin antibodies following rituximab therapy for marginal zone lymphoma in a patient with Sjogren's syndrome. *Rheumatology (Oxford)*. 2004;43:1309-10.
- 22.- Ramos-Casals M, Lopez-Guillermo A, Brito-Zeron P, Cervera R, Font J; SS-HCV Study Group. Treatment of B-cell lymphoma with rituximab in two patients with Sjogren's syndrome associated with hepatitis C virus infection. *Lupus*. 2004;13:969-71.

- 23.- 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.
- 24.- 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;25:891-894.
- 25.- Voulgarelis M, Giannouli S, Anagnostou D, Tzioufas AG. Combined therapy with rituximab plus cyclophosphamide/doxorubicin/vincristine/prednisone (CHOP) for Sjogren's syndrome-associated B-cell aggressive non-Hodgkin's lymphomas. *Rheumatology (Oxford)*. 2004;43:1050-3.
- 26.- Voulgarelis M, Giannouli S, Tzioufas AG, Moutsopoulos HM. Long term remission of Sjogren's syndrome associated aggressive B cell non-Hodgkin's lymphomas following combined B cell depletion therapy and CHOP (cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisone). *Ann Rheum Dis*. 2006;65:1033-7.
- 27.- Gorson KC, Natarajan N, Ropper AH, Weinstein R. Rituximab treatment in patients with IVIg-dependent immune polyneuropathy: A prospective pilot trial. *Muscle Nerve*. 2006 Sep 11; [Epub ahead of print]
- 28.- Touma Z, Sayad J, Arayssi T. Successful treatment of Sjogren's syndrome with rituximab. *Scand J Rheumatol*. 2006;35:323-5.
- 29.- Silverman GJ, Weisman S. Rituximab therapy and autoimmune disorders: prospects for anti-B cell therapy. *Arthritis Rheum*. 2003;48:1484-92.
- 30.- Zaja F, De Vita S, Mazzaro C, et al. Efficacy and safety of rituximab in type II mixed cryoglobulinemia. *Blood*. 2003;101:3827-34.
- 31.- Smolen JS, Keystone EC, Emery P, et al. Consensus statement on the use of rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2007;66:143-50.
- 32.- Ramos-Casals M, Font J, Garcia-Carrasco M, et al. Primary Sjogren syndrome: hematologic patterns of disease expression. *Medicine (Baltimore)*. 2002;81:281-92.
- 33.- Todd DJ, Helfgott SM. Serum sickness following treatment with rituximab. *J Rheumatol* 2007;34:430-3.
- 34.- Tahir H, Rohrer J, Bhatia A, Wegener WA, Isenberg DA. Humanized anti-CD20 monoclonal antibody in the treatment of severe resistant systemic lupus erythematosus in a patient with antibodies against rituximab. *Rheumatology (Oxford)*. 2005;44:561-2.
- 35.- Rituximab and progressive multifocal leukoencephalopathy. US Food and Drug Administration. <http://www.fda.gov/medwatch/safety/2006/safety06.htm#rituxan> (accessed 8 Feb 2007).
- 36.- Sponzilli EE, Smith JK, Malamud N, McCulloch JR. Progressive multifocal leukoencephalopathy: a complication of immunosuppressive treatment. *Neurology*. 1975;25:664-8.
- 37.- Rankin E, Scaravilli F. Progressive multifocal leukoencephalopathy in a patient with rheumatoid arthritis and polymyositis. *J Rheumatol*. 1995;22:777-9.
- 38.- Choy DS, Weiss A, Lin PT. Progressive multifocal leukoencephalopathy following treatment for Wegener's granulomatosis. *JAMA*. 1992;268:600-1.
- 39.- Itoh K, Kano T, Nagashio C, Mimori A, Kinoshita M, Sumiya M. Progressive multifocal leukoencephalopathy in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2006;54:1020-2.
- 40.- Engel P, Nojima Y, Rothstein D, et al: The same epitope on CD22 of B lymphocytes mediates the adhesion of erythrocytes, T and B lymphocytes, neutrophils and monocytes. *J Immunol* 1993, 150:4719-4732.
- 41.- Tedder TF, Poe JC, Haas KM: CD22: a multifunctional receptor that regulates B lymphocyte survival and signal transduction. *Adv Immunol* 2005, 88:1-50.
- 42.- Sato S, Miller AS, Inaoki M, et al: CD22 is both a positive and negative regulator of B lymphocyte antigen receptor signal transduction: altered signalling in CD22-deficient mice. *Immunity* 1996, 5:551-562.
- 43.- O'Keefe TL, Williams GT, Batista FD, Neuberger MS: Deficiency in CD22, a B cell-specific inhibitory receptor, is sufficient to predispose to development of high affinity autoantibodies. *J Exp Med* 1999, 189:1307-1313.
- 44.- Leonard JP, Coleman M, Ketas JC, et al.: Phase I/II trial of epratuzumab (humanized anti-CD22 antibody) in indolent non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2003, 21:3051-3059.
- 45.- Dorner T, Kaufmann J, Wegener WA, Teoh N, Goldenberg DM, Burmester GR. Initial clinical trial of epratuzumab (humanized anti-CD22 antibody) for immunotherapy of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res Ther*. 2006;8:R74.
- 46.- Steinfeld SD, Tant L, Burmester GR, et al. Epratuzumab (humanised anti-CD22 antibody) in primary Sjogren's syndrome: an open-label phase I/II study. *Arthritis Res Ther*. 2006;8:R129.
- 47.- Moore PA, Belvedere O, Orr A, et al.: BLYS: member of the tumor necrosis factor family and B lymphocyte stimulator. *Science* 1999, 285:260-263.
- 48.- Schiemann B, Gommerman JL, Vora K, et al: An essential role for BAFF in the normal development of B cells through a BCMA-independent pathway. *Science* 2001, 293:2111-2114.
- 49.- Vaux DL. The buzz about BAFF. *J Clin Invest*. 2002;109:17-8
- 50.- Groom J, Kalled SL, Cutler AH, et al. Association of BAFF/BLYS overexpression and altered B cell differentiation with Sjogren's syndrome. *J Clin Invest*. 2002;109:59-68.
- 51.- Szodoray P, Jellestad S, Teague MO, Jonsson R. Attenuated apoptosis of B cell activating factor-expressing cells in primary Sjogren's syndrome. *Lab Invest*. 2003;83:357-65
- 52.- Ittah M, Miceli-Richard C, Gottenberg JE, et al. B cell-activating factor of the tumor necrosis factor family (BAFF) is expressed under stimulation by interferon in salivary gland epithelial cells in primary Sjogren's syndrome. *Arthritis Res Ther*. 2006;8:R51.
- 53.- Gottenberg JE, Cagnard N, Lucchesi C, et al. Activation of IFN pathways and plasmacytoid dendritic cell recruitment in target organs of primary Sjogren's syndrome. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2006;103:2770-5.
- 54.- Mariette X, Roux S, Zhang J, et al. The level of BLYS (BAFF) correlates with the titre of autoantibodies in human Sjogren's syndrome. *Ann Rheum Dis*. 2003;62:168-71
- 55.- Pers JO, Daridon C, Devauchelle V, et al. BAFF overexpression is associated with autoantibody production in autoimmune diseases. *Ann N Y Acad Sci*. 2005 Jun;1050:34-9.
- 56.- Steinfeld SD, Demols P, Salmon I, Kiss R, Appelboom T. Infliximab in patients with primary Sjogren's syndrome: a pilot study. *Arthritis Rheum*. 2001;44:2371-5.
- 57.- Steinfeld SD, Demols P, Appelboom T. Infliximab in primary Sjogren's syndrome: One-year followup. *Arthritis Rheum*. 2002;46:3301-3.
- 58.- Mariette X, Ravaud P, Steinfeld S, et al. Inefficacy of infliximab in primary Sjogren's syndrome: results of the randomized, controlled Trial of Remicade in Primary Sjogren's Syndrome (TRIPSS). *Arthritis Rheum*. 2004;50:1270-6.
- 59.- Sankar V, Brennan MT, Kok MR, et al. Etanercept in Sjogren's syndrome: a twelve-week randomized, double-blind, placebo-controlled pilot clinical trial. *Arthritis Rheum*. 2004;50:2240-5.
- 60.- Zandbelt MM, de Wilde P, van Damme P, Hoyng CB, van de Putte L, van den Hoogen F. Etanercept in the treatment of patients with primary Sjogren's syndrome: a pilot study. *J Rheumatol*. 2004;31:96-101.
- 61.- Yamamoto M, Takahashi H, Wakasugi H, et al. Leukoencephalopathy during administration of etanercept for refractory rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol*. 2007;17:72-4.
- 62.- Jois SD, Jining L, Nagarajaram LM. Targeting T-cell adhesion molecules for drug design. *Curr Pharm Des*. 2006;12:2797-812.