

Escleritis Necrosante Anterior como Presentación de Síndrome de Sjögren: Reporte de Caso y Revisión de la Literatura

Reporte de Caso

Luisa Fernanda Jiménez-Arcia¹, Carolina López-Estrada¹, Carlos Jaime Velásquez-Franco¹ y Juan David Romero-Marín²

¹ *Facultad de Ciencias de la salud, Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín, Antioquia, Colombia*

² *Clínica Universitaria Bolivariana, Medellín, Colombia*

Fecha de recepción del manuscrito: 26/Febrero/2024

Fecha de aceptación del manuscrito: 28/Mayo/2024

Fecha de publicación: 01/Junio/2024

DOI: 10.5281/zenodo.13743590

Creative Commons: Esta obra está bajo una Licencia Creative Commons Atribución-No Comercial-Sin Derivadas 4.0 Internacional.

Resumen—

El síndrome de Sjögren es una enfermedad autoinmune multisistémica que afecta las glándulas salivales y lacrimales, provocando síntomas secos en la boca y en los ojos. Además de los síntomas clásicos, puede causar manifestaciones oculares extraglandulares que pueden amenazar la vida, pero inicialmente pueden pasar desapercibidas. Se describe un caso clínico de escleritis necrosante anterior en una paciente con síntomas oculares de siete meses de evolución y pobre respuesta a la terapia tópica, en la que se descartaron enfermedades infecciosas y autoinmunes más relacionadas con esta entidad, llegando finalmente al diagnóstico de síndrome de Sjögren. La paciente respondió favorablemente al tratamiento inmunomodulador con remisión completa de los síntomas. La asociación entre escleritis y síndrome de Sjögren es poco común en la literatura y se desconoce su pronóstico. Este caso se resalta la importancia de reconocer las manifestaciones oculares extraglandulares que pueden ser la manifestación inicial en esta patología.

Rev Med Clin 2024;8(1):e01062408002

Palabras clave—Escleritis, Síndrome de Sjögren, Terapia de inmunosupresión

Abstract—Anterior Necrotizing Scleritis as Sjögren's Syndrome Presentation: Case Report and Literature Review

Sjögren's syndrome is a multisystem autoimmune disease that affects the salivary and tear glands, causing dry mouth and eye symptoms. In addition to classic symptoms, it can cause extraglandular ocular manifestations that can be life-threatening but may initially go unnoticed. A clinical case of anterior necrotizing scleritis is described in a patient with ocular symptoms of seven months' duration and poor response to topical therapy, in which infectious and autoimmune diseases more related to this entity were ruled out, finally reaching the diagnosis of syndrome of anterior necrotizing scleritis. Sjögren. The patient responded favorably to immunomodulatory treatment with complete remission of symptoms. The association between scleritis and Sjögren's syndrome is rare in the literature and its prognosis is unknown. This case highlights the importance of recognizing extraglandular ocular manifestations that may be the initial manifestation in this pathology.

Rev Med Clin 2024;8(1):e01062408002

Keywords—Scleritis, Sjögren's Syndrome, Immunosuppression Therapy

INTRODUCCIÓN

La escleritis es una inflamación de la esclera subconjuntival que amenaza la visión y se clasifica según los aspectos clínicos, su etiología y localización anatómica.^{1,2} Se considera un trastorno ocular poco común en el que se han informado tasas de incidencia hasta 3.4-5.5 casos/100,000 personas-año.^{3,4} La mayor parte de los casos de escleritis ocurre después de la cuarta década de la vida y predominantemente en mujeres.¹

Desde 1960, Watson y Hayreh propusieron una clasificación de esta entidad la cual se puede dividir anatómicamente en anterior y posterior; en las anteriores se describen cuatro tipos de escleritis: difusa, nodular, necrosante con inflamación y necrosante sin inflamación (conocida como escleromalacia perforante).⁵ El tipo más común reportado en la literatura es la escleritis anterior difusa y nodular anterior; sin embargo, la escleritis necrosante con inflamación, aunque infrecuente,⁶ conlleva a un peor pronóstico en la supervivencia en pacientes con ciertas enfermedades inflamatorias autoinmunes.⁷

Según la etiología, la escleritis puede clasificarse en infecciosa o no infecciosa; Entre un 30-50% de este último grupo se asocia con una enfermedad autoinmune.⁸ La artritis reumatoide (AR) y granulomatosis con poliangítis (GPA) son las dos causas más comunes relacionadas con escleritis.⁹ Otras patologías autoinmunes descritas como causa de escleritis son lupus eritematoso sistémico y las espondiloartritis, donde suele tener un curso benigno. También se ha encontrado una asociación sistémica reciente con la enfermedad relacionada a IgG4¹⁰

El síndrome de Sjögren no se considera una causa común de escleritis y su pronóstico aún se desconoce.¹¹ Sin embargo, las manifestaciones oculares extraglandulares están ampliamente descritas en esta entidad, siendo la escleritis, aunque rara, una de ellas.¹² A continuación, se describe el caso de una paciente con escleritis anterior necrosante como debut del síndrome de Sjögren.

REPORTE DE CASO

Mujer de 47 años con antecedente de hipertensión arterial y hemorragia uterina anormal que requirió inserción de dispositivo intrauterino de levonorgestrel, quién consultó siete meses previos al ingreso por cefalea holocraneana con dolor ocular derecho, sin escotomas, asociado a inyección conjuntival, prurito, fotofobia, disminución de agudeza visual en ojo izquierdo y parestesias en hemicara derecha.

Tres semanas previo al ingreso, presentó exacerbación de los síntomas oculares, cefalea unilateral en región parietal

derecha de tipo punzante, no irradiado, 8/10 en escala análoga del dolor, sin desencadenantes, asociado a sensación de cuerpo extraño, disminución de la agudeza visual y náuseas, sin mejora con analgésicos.

A la revisión por sistemas refirió síntomas secos: xerofthalmia, xerostomía, imposibilidad para tragar alimentos sin ingesta de líquidos y necesidad de despertarse en la noche a tomar agua. Negó otros síntomas sugestivos de enfermedad autoinmune así como enfermedad neoplásica o infecciosa.

Al momento del ingreso hospitalario se encontró presión arterial de 120/72 mmHg, frecuencia cardiaca de 84 latidos por minuto, frecuencia respiratoria de 16 respiraciones por minuto, saturación de oxígeno de 96% ambiente. Si bien el examen físico en general no reveló hallazgos patológicos, llamaba la atención una marcada coloración violácea que comprometía ambos globos oculares compatible con escleromalacia (Figura 1). Adicionalmente el examen oftalmológico documentó defecto de refracción de alto grado en ojo izquierdo (retinopatía miópica) asociado a ambliopía. Agudeza visual en ojo derecho: 20/50+2 sin corrección y en ojo izquierdo: 20/400 sin corrección. Movimientos oculares conservados, pupilas circulares reactivas, párpados sin lesiones, en ambos ojos adelgazamiento escleral difuso de predominio en porción inferior, más marcada en esclera inferior de ojo izquierdo, infiltrados estromales difusos en ambas córneas, sin signos de uveítis al fondo de ojo con cambios de retinopatía con atrofia pericapilar. Fue valorada por oftalmología, quien ante manifestaciones clínicas y examen oftalmológico, documenta escleritis necrosante anterior y queratoconjuntivitis seca por test de Schirmer <5mm/5min en ojo izquierdo, por lo que se inició manejo tópico con hialuronato de sodio 0.005% 1 gota en cada ojo.

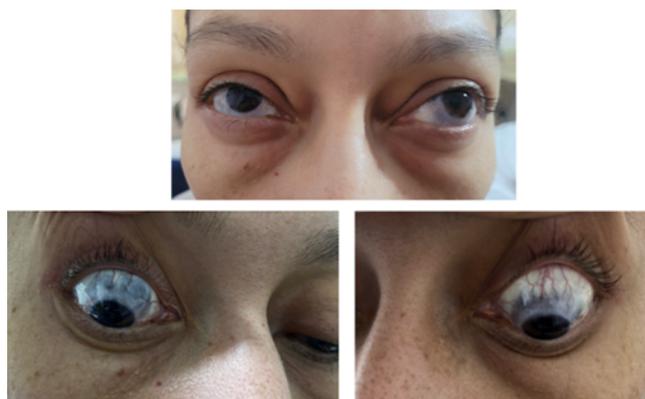


Figura 1: Se observa escleromalacia bilateral en paciente con escleritis necrosante anterior.

Ante la presencia de escleritis necrosante anterior se solicitaron paraclínicos con el fin de descartar etiología subyacente de tipo infecciosa, neoplásica o autoinmune causante del cuadro actual, encontrando anemia microcítica hipocrómica con hipocromía en extendido de sangre periférica (Tabla 1), elevación de la proteína C reactiva (Tabla 2) y la positividad para anticuerpos anticelulares (ANA), así como Anti-SS-A (Ro) y factor reumatoideo (Tabla 2).

| Parámetro | Resultado | Rango de Referencia |
|--|---|-----------------------------|
| Biometría Hemática | | |
| Leucocitos | 9,530 | 5-10 mil mm ³ |
| Neutrófilos | 69.3 % (6,600) | 45-75 % |
| Linfocitos | 20.5 % (1,950) | 30-40 % |
| Monocitos | 8.8 % (840) | 0-8 % |
| Eosinófilos | 0.5 % (50) | 0-50 % |
| Basófilos | 0.7 % (70) | 0-1 % |
| Hemoglobina | 10.5 gr/dl | 12-14 gr/dl |
| Hematocrito | 32.5 % | 35-46 % |
| Volumen Corpuscular medio(MCV) | 79.3 ft | 90-100 ft |
| Hemoglobina corpuscula media(MCH) | 32 pgr | 27-33 pgr |
| Plaquetas | 532,000 | 150-450 mil mm ³ |
| Función Renal | | |
| Neutrógeno | 18.6 mg/dl | 9-25 mg/dl |
| Ureico(BUN) | | |
| Creatinina | 0.86 mg/dl | 0.7-1.3 mg/dl |
| Urea | 44.08 mg/dl | 10-45 mg/dl |
| Otros Biomarcadores | | |
| TSH | 1.7 mUL/L | 0.35-4.94 mUL/L |
| Ferritina | 49 ng/ml | 4.63-204 mg/dl |
| Capacidad total de unión al hierro, TIBC | 286 µg/dl | 250-400 µg/dl |
| ALT | 15 U/L | 0-32 U/L |
| AST | 10.5 U/L | 0.10-33 U/L |
| PCR | 1.01 mg/dl | 0.00-0.50 mg/dl |
| Sodio | 138 mmol/L | 135-145 mmol/L |
| Potasio | 4.58 mmol/L | 3.5-5.10 mmol/L |
| Extendido de sangre periférica | | |
| Glóbulos rojos | Número normal morfología anormal hipocromía | |

TABLA 1: RESULTADOS DE PARACLÍNICOS: HEMOGRAMA, FUNCIÓN RENAL Y OTROS BIOMARCADORES.

Teniendo en cuenta las manifestaciones clínicas descritas por la paciente, los hallazgos al examen físico y la positividad de los autoanticuerpos, así como prueba de Schirmer positiva, la paciente cumplía criterios clasificatorios ACR/EULAR 2016 para síndrome de Sjögren, que en el contexto de escleritis necrosante anterior en ausencia de otras causas subyacentes como infecciones, enfermedades malignas o fármacos, se consideró la etiología de esta entidad.

Ante la gravedad del cuadro y alto riesgo de perforación ocular, se iniciaron bolos de metilprednisolona a dosis de 500 mg intravenoso (IV) cada 24 horas por tres días y luego prednisolona 30 mg diarios, además de ciclofosfamida 750 mg IV dosis única con mejoría evidente del dolor y signos in-

flamatorios oculares a las 24 horas del tratamiento. Durante la estancia hospitalaria presentó infección del tracto urinario complicada por lo que recibió manejo antimicrobiano con piperacilina/tazobactam 4.5 g cada 8 horas por un total de siete días, con respuesta clínica satisfactoria. Finalmente se dio egreso con prednisolona a dosis de 0.5 mg/kg y disminución progresiva hasta nueva valoración por reumatología.

La paciente fue valorada nuevamente de forma ambulatoria a los tres meses después de la hospitalización refiriendo franca mejoría de los síntomas, sin dolor ocular y con agudeza visual 20/20. Se continuó manejo inmunosupresor con azatioprina 50 mg cada 12 horas, ante la complicación infecciosa urinaria tras la aplicación de ciclofosfamida y se logró desmonte de la dosis de prednisolona hasta 5 mg diarios. No ha habido evidencia clínica o paraclínica de compromiso sistémico extraocular asociado a síndrome de Sjögren.

DISCUSIÓN

La escleritis necrosante anterior representa la forma más grave de escleritis, la cual puede conducir a necrosis escleral franca que puede exponer rápidamente la úvea y requiere de tratamiento más agresivo.⁶ La presentación clínica de la escleritis, en general, consiste en enrojecimiento y dolor ocular intenso. Este último síntoma es más pronunciado en pacientes con escleritis necrosante; sin embargo, en la escleromalacia perforante (escleritis necrosante sin inflamación), el dolor puede estar ausente.⁸ La paciente del presente reporte de caso manifestó inicialmente dolor ocular y ojo rojo y, a medida que fue progresando la enfermedad, el dolor se fue acentuando con la posterior aparición de escleromalacia.

En un estudio multicéntrico se encontró que el tipo de inflamación más frecuente fue la escleritis anterior difusa (41.7%), seguida de la escleritis nodular (31.9%) y la escleritis necrosante (12.3%). Esta última presentación fue la que mayor asociación tuvo con enfermedad sistémica, en mayores de 40 años y en donde se encontró mayor alteración de la agudeza visual,¹³ lo que coincide con lo observado en el presente reporte de caso y con la literatura que sostiene que, una vez reconocida, se debe iniciar la búsqueda de otras enfermedades subyacentes.¹⁴

En este caso llama la atención puesto que, si bien las entidades autoinmunes más relacionadas con escleritis son AR y GPA, éstas fueron descartadas. Con respecto al factor reumatoide, este anticuerpo se interpretó en el contexto de síndrome de Sjögren, teniendo en cuenta que puede estar presente hasta en un 50% de los pacientes con esta condición, sin encontrar otra causa.¹⁵

El rol de los anticuerpos en escleritis no infecciosa se ha evaluado en diferentes estudios, encontrando anticuerpos antinucleares positivos en un 30% y factor reumatoide en un 17% (como lo observado en este caso), además de anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA) positivos en un 19%, sin que representen un valor clínico pronóstico. Por otro lado, los anticuerpos antipeptido citrulinado (ACPA), reportados hasta en un 9% de los individuos con escleritis, se

| Parámetro | Resultado | Rango de Referencia |
|---|---|---------------------|
| <i>Anticuerpos</i> | | |
| Anticuerpos antinucleares | 1:1,280 granular fino moteado (AC-4) | Negativo |
| Anti-DNA | Negativo | Negativo |
| Anti-La | Negativo | Menor de 20 UR/mL |
| Anti-Ro | 119.2 (positivo) | menor de 20 UR/mL |
| Anti-Sm | Negativo | Menor de 20 UR/mL |
| Anti-RNP | Negativo | Menor de 20 UR/mL |
| Factor reumatoide | 42.11 (positivo) | Menor de 14 UR/mL |
| Anti-MPO | Negativo | Negativo |
| Anti-PR3 | Negativo | negativo |
| C3 | 153 mg/dl | 90-180 mg/dl |
| C4 | 27.6 mg/dl | 10-40 mg/dl |
| Crioglobulinas | Negativo | Negativo |
| <i>Enfermedades Infecciosas</i> | | |
| Virus Hepatitis B (HBV) | Negativo | No reactivo |
| Virus Hepatitis C (HCV) | Negativo | No reactivo |
| Virus de Inmunodeficiencia humana (HIV) | Negativo | No reactivo |
| RPR | Negativo | No reactivo |

TABLA 2: RESULTADOS DE PARACLÍNICOS: HEMOGRAMA, FUNCIÓN RENAL Y OTROS BIOMARCADORES.

asociaron significativamente con el desarrollo de necrosis escleral.¹⁶

El síndrome de Sjögren no se considera una causa común de escleritis; esta enfermedad se caracteriza por la presencia de infiltrado linfocítico de las glándulas exocrinas predominantemente en glándulas salivales y lacrimales; sin embargo, también puede comprometer la nariz, el tracto respiratorio superior, la orofaringe y, en las mujeres, la vagina.¹⁵ La afección de estas estructuras constituye una de los rasgos principales de la enfermedad, manifestándose a través de síntomas secos, especialmente notables en las mucosas de la boca y los ojos, descritos por nuestra paciente.¹⁷

A pesar de ser una enfermedad común, su diagnóstico oportuno, en ocasiones, puede verse obstaculizado por la diversidad en su presentación clínica, dada por manifestaciones sistémicas y oculares extraglandulares adicionales a los síntomas secos clásicos.¹⁸ En este caso, puntualmente, hubo un retraso de siete meses hasta el diagnóstico definitivo. Con respecto a estas manifestaciones, se ha observado que hasta un tercio de los pacientes con síndrome de Sjögren pueden cursar con compromiso ocular extraglandular y un 13% puede tener hallazgos que amenazan la visión;¹⁹ cualquiera de las capas del ojo puede verse comprometida en esta entidad; por tanto, puede provocar derretimiento/perforación de la córnea, uveítis, escleritis, vasculitis retiniana y neuritis óptica, entre otras alteraciones.²⁰ En la Figura 2 se grafican las manifestaciones oculares extraglandulares relacionadas con esta entidad y su frecuencia de aparición.

Dentro de las alteraciones oculares en Síndrome de Sjögren, el compromiso de la esclera y más específicamente la escleritis mediada por complejos inmunes, corresponde a una asociación rara, pero reconocida en la literatura.¹¹ De hecho,

se ha demostrado que los pacientes con síndrome de Sjögren tienen un riesgo significativamente mayor de desarrollar escleritis en comparación con aquellos con otros factores de riesgo mejor estudiados como cirugía ocular, enfermedades infecciosas oculares o sistémicas y enfermedades inmuno-mediadas o del metabolismo;⁵ sin embargo se desconoce el pronóstico de la escleritis en el contexto de esta enfermedad.²¹

En el presente reporte de caso, se identificó la enfermedad subyacente durante la evaluación inicial, lo cual es inusual, ya que hasta un 78% de los sujetos con escleritis suele ser diagnosticados con una enfermedad sistémica antes de que se manifieste la afección ocular.²²

Con respecto al tratamiento de la escleritis no infecciosa, los pacientes con lesiones posteriores o necrosantes requieren una terapia más intensiva que las demás formas de escleritis. Ante la sospecha de inflamación necrosante, la primera línea de tratamiento son los corticoesteroides. La dosis de prednisona generalmente comienza con 40 o 60 mg por día (1 mg/kg/día), con una reducción gradual semanal según la respuesta clínica.²³

En aproximadamente un 25% de los individuos con escleritis pueden requerir manejo inmunosupresor con otros agentes inmunomoduladores como metotrexate, azatioprina, ciclosporina o micofenolato mofetilo, siendo la ciclofosfamida el tratamiento definitivo más comúnmente utilizado.⁶ En este caso se indicó manejo con corticoides y ciclofosfamida, concordante con lo reportado en la literatura con respuesta clínica satisfactoria.

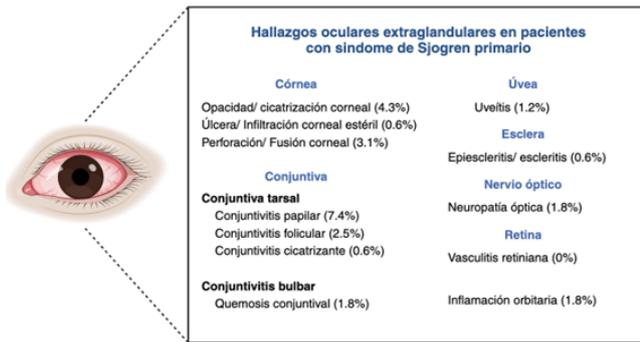


Figura 2: Hallazgos extraglandulares oculares en pacientes con síndrome de Sjögren y su prevalencia. Creada con Biorender (elaboración propia).

CONCLUSIONES

La escleritis necrosante anterior es una de las formas de escleritis más grave, la cual requiere un diagnóstico rápido y un tratamiento agresivo. Este tipo de escleritis, particularmente, se ha relacionado con enfermedades sistémicas autoinmunes principalmente artritis reumatoide y granulomatosis con poliangiítis; sin embargo, el síndrome de Sjögren es una de las etiologías, como lo demostrado en este caso, donde incluso puede ser la presentación inicial. El reconocimiento no sólo de los síntomas secos sino de las manifestaciones extraglandulares en esta entidad, permite tener una visión más amplia de la enfermedad lo cual impacta en mitigar el desarrollo de complicaciones instaurando un tratamiento oportuno.

FINANCIAMIENTO

El financiamiento del trabajo fue cubierto por los autores.

CONFLICTO DE INTERÉS

Los autores niegan presentar conflictos de interés en éste trabajo

REFERENCIAS

- [1] Jan RL, Ho CH, Wang JJ, Tseng SH, Chang YS. Associations between Sjögren Syndrome, Sociodemographic Factors, Comorbid Conditions, and Scleritis in a Taiwanese Population-Based Study. *J Pers Med*. 2022 Jan 1;12(1). Doi: 10.3390/jpm12010105.
- [2] Pavesio CE, Meier FM. Systemic disorders associated with episcleritis and scleritis. *Curr Opin Ophthalmol* [Internet]. 2001 [cited 2024 Jan 27];12(6):471–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11734688/>. Doi: 10.1097/00055735-200112000-00013.
- [3] Honik G, Wong IG, Gritz DC. Incidence and prevalence of episcleritis and scleritis in Northern California. *Cornea* [Internet]. 2013 Dec [cited 2024 Jan 27];32(12):1562–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24145628/>. Doi: 10.1097/ICO.0B013E3182A407C3.
- [4] Xu TT, Reynolds MM, Hodge DO, Smith WM. Epidemiology and Clinical Characteristics of Episcleritis and Scleritis in Olmsted County, Minnesota. *Am J Ophthalmol* [Internet]. 2020 Sep 1 [cited 2024 Jan 27];217:317–24. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32437669/>. Doi: 10.1016/j.ajo.2020.04.043.
- [5] Berkenstock MK, Carey AR. Health system wide “big data” analysis of rheumatologic conditions and scleritis. *BMC Ophthalmol*. 2021 Dec 1;21(1). Doi: 10.1186/s12886-020-01769-3.
- [6] Smith JR, Mackensen F, Rosenbaum JT. Therapy Insight: Scleritis and its relationship to systemic autoimmune disease. Vol. 3, *Nature Clinical Practice Rheumatology*. 2007. p. 219–26. Doi: 10.1038/ncprheum0454.
- [7] Foster CS, Forstot SL, Wilson LA. Mortality rate in rheumatoid arthritis patients developing necrotizing scleritis or peripheral ulcerative keratitis. Effects of systemic immunosuppression. *Ophthalmology* [Internet]. 1984 [cited 2024 Jan 27];91(10):1253–63. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6514289/>. Doi: 10.1016/S0161-6420(84)34160-4.
- [8] Murthy SI, Sabhapandit S, Balamurugan S, Subramaniam P, Sainz-De-La-Maza M, Agarwal M, et al. Scleritis: Differentiating infectious from non-infectious entities. *Indian J Ophthalmol* [Internet]. 2020 Sep 1 [cited 2023 Dec 27];68(9):1818–28. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32823398/>. Doi: 10.4103/IJO.IJO_2032_20.
- [9] Arruza C, Requejo Figueroa GA, Colón J, Ramirez Marquez E, Puebla G, Ortega D, et al. Systemic Disease Associations in a Cohort of Hispanic Patients with Scleritis. *J Clin Med*. 2023 Mar 1;12(5). Doi: 10.3390/jcm12051969.
- [10] Nevares A, Raut R, Libman B, Hajj-Ali R. Noninfectious Autoimmune Scleritis: Recognition, Systemic Associations, and Therapy. Vol. 22, *Current Rheumatology Reports*. Springer; 2020. Doi: 10.1007/s11926-020-0885-y.
- [11] de la Maza MS, Foster CS, Jabbur NS. Scleritis Associated with Systemic Vasculitic Diseases. *Ophthalmology*. 1995;102(4):687–92. Doi: 10.1016/S0161-6420(95)30970-0.
- [12] Akpek EK, Bunya VY, Saldanha IJ. Sjögren’s Syndrome: More Than Just Dry Eye. Vol. 38, *Cornea*. Lippincott Williams and Wilkins; 2019. p. 658–61. Doi: 10.1097/ICO.0000000000001865.
- [13] de-la-Torre A, Cabrera-Pérez M, Durán C, García S, Cuevas M, Carreño N, et al. Clinical patterns and risk factors in scleritis: a multicentric study in Colombia. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2022 Dec 1;260(12):3957–67. Doi: 10.1007/s00417-022-05754-y.
- [14] Vergouwen DPC, Kolijn PM, de Hoog J, de Boer JH, Los LI, Gijss M, et al. Potential Biomarkers for Noninfectious Scleritis Identified by Serum and Tear Fluid Proteomics. *Ophthalmology Science* [Internet]. 2024 Jan 1 [cited 2024 Jan 26];4(1):100407. Available from: [/pmc/articles/PMC10694766/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34464233/). Doi: 10.1016/J.XOPS.2023.100407.
- [15] Brito-Zerón P, Baldini C, Bootsma H, Bowman SJ, Jonsson R, Mariette X, et al. Sjögren syndrome. *Nat Rev Dis Primers*. 2016 Jul 7;2. Doi: 10.1038/nrdp.2016.47.
- [16] Vergouwen DPC, Ten Berge JC, Boukhrissi S, Rothova A, Schreurs MWJ. Clinical Relevance of Autoantibodies and Inflammatory Parameters in Noninfectious Scleritis. *Ocul Immunol Inflamm* [Internet]. 2022 [cited 2024 Jan 27];30(7–8):1859–65. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34464233/>. Doi: 10.1080/09273948.2021.1966050.

- [17] Fox RI. Sjögren's syndrome. *Lancet* [Internet]. 2005 Jul 23 [cited 2024 Jan 27];366(9482):321–31. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16039337/>. Doi: 10.1016/S0140-6736(05)66990-5.
- [18] Mathews PM, Robinson SA, Gire A, Baer AN, Akpek EK. Extraglandular ocular involvement and morbidity and mortality in primary Sjögren's Syndrome. *PLoS One*. 2020 Sep 1;15(9 September). Doi: 10.1371/journal.pone.0239769.
- [19] Akpek EK, Mathews P, Hahn S, Hessen M, Kim J, Grader-Beck T, et al. Ocular and systemic morbidity in a longitudinal cohort of Sjögren's syndrome. *Ophthalmology*. 2015 Jan 1;122(1):56–61. Doi: 10.1016/j.ophtha.2014.07.026.
- [20] Mathews PM, Hahn S, Hessen M, Kim J, Grader-Beck T, Birnbaum J, et al. Ocular complications of primary Sjögren syndrome in men. *Am J Ophthalmol* [Internet]. 2015 Sep 1 [cited 2024 Jan 27];160(3):447–452.e1. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26093285/>. Doi: 10.1016/J.AJO.2015.06.004.
- [21] Fox RI, Stern M, Michelson P. Update in Sjögren syndrome. *Curr Opin Rheumatol* [Internet]. 2000 [cited 2024 Jan 27];12(5):391–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10990175/>. Doi: 10.1097/00002281-200009000-00007.
- [22] Akpek EK, Thorne JE, Qazi FA, Do D V., Jabs DA. Evaluation of patients with scleritis for systemic disease. *Ophthalmology* [Internet]. 2004 [cited 2024 Jan 27];111(3):501–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15019326/>. Doi: 10.1016/J.OPHTHA.2003.06.006.
- [23] Stem MS, Todorich B, Faia LJ. Ocular Pharmacology for Scleritis: Review of Treatment and a Practical Perspective. *J Ocul Pharmacol Ther* [Internet]. 2017 May 1 [cited 2024 Jan 27];33(4):240–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28355124/>. Doi: 10.1089/JOP.2016.0127.