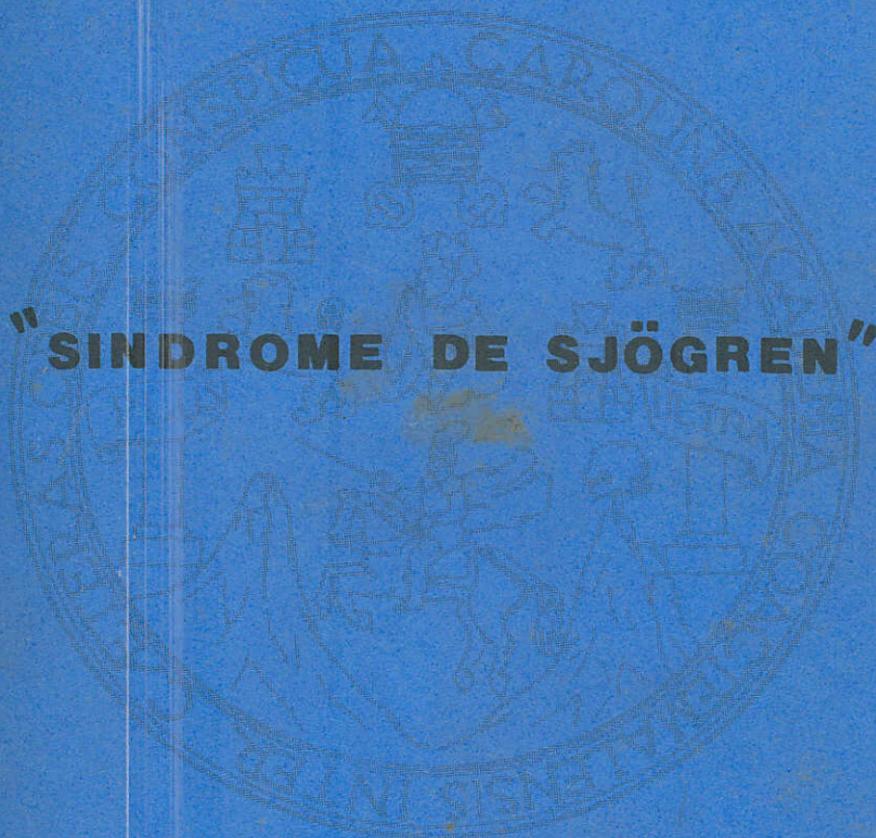


FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS



"SINDROME DE SJÖGREN"

ABEL BENJAMÍN ANZUETO MALDONADO

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA

FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS

"SINDROME DE SJÖGREN"

TESIS

Presentada a la Facultad de
Ciencias Médicas de la
Universidad de San Carlos de Guatemala

por:

ABEL BENJAMIN ANZUETO MALDONADO

En el acto de Investidura de:

MEDICO Y CIRUJANO

Guatemala, agosto de 1976.

PLAN DE TESIS

I)	INTRODUCCION	1
II)	CONCEPTO	1
III)	HISTORIA	3
IV)	MANIFESTACIONES CLINICAS	5
	a) Queratoconjuntivitis Seca	5
	b) Xerostomía	5
	c) Otras Manifestaciones del Complejo Sicca	5
	1. Manifestaciones del Tracto Gastro-Intestinal	5
	2. Manifestaciones Circulatorias	6
	3. Manifestaciones Renales	6
	4. Manifestaciones del Aparato Locomotor	6
	5. Manifestaciones Dérmicas	7
	6. Manifestaciones Respiratorias	7
	7. Manifestaciones en Genitales	7
	8. Manifestaciones Neurológicas	8
	9. Manifestaciones Endocrinológicas	8
	10. Manifestaciones Cardíacas	8
	11. Manifestaciones Alérgicas	8
V)	HALLAZGOS ANATOMOPATOLOGICOS	9
	a) Glándulas Salivales	9
	b) Glándulas Lagrimales	9
	c) Aparato Locomotor	10
	d) Aparato Gastrointestinal	10
	e) Aparato Respiratorio	11
	f) Riñones	11
	g) Genitales	11
	h) Tiroides	12
	i) Piel	12

VI)	HALLAZGO DE LABORATORIO	13
a)	Hallazgos Hematológicos	13
b)	Alteración de las Proteínas	13
c)	Factor Reumatoideo	14
d)	Anticuerpos Antinucleares	14
e)	Preparación de Células LE	14
f)	Test de Fijación de Complemento	14
VII)	HALLAZGOS RADIOLOGICOS	15
a)	Sialografía	15
b)	Otros Hallazgos Radiológicos	15
VIII)	CENTELLOGRAFIA	17
IX)	BIOPSIAS	19
a)	Biopsia de Mucosa Nasal	19
b)	Biopsia de Glándulas Salivales Mayores	19
c)	Biopsia de Labio (Glándulas Salivales Menores)	20
X)	OTROS ESTUDIOS	29
a)	Examen Biomicroscópico de la Córnea	29
b)	Test de Shirmer	29
c)	Tinción con Rosa de Bengala	29
d)	Cuantificación de Secreción Salival	30
XI)	DIAGNOSTICO	31
a)	Síndrome de Mikulicz	
b)	Enfermedad de Mikulicz	
c)	Diagnóstico Diferencial del Complejo Sicca	

XII)	TRATAMIENTO
XIII)	ETIOPATOGENIA
XIV)	ENFERMEDAD LINFOPROLIFERATIVA EN EL CURSO DEL SINDROME DE SJÖGREN. "ESTADO PSEUDOLINFOMATOSO".
XV)	CONCLUSIONES
XVI)	RECOMENDACIONES
XVII)	BIBLIOGRAFIA

INTRODUCCION

El síndrome de Sjögren, es una entidad clínica aparentemente muy poco frecuente en nuestro medio, la cual probablemente pasa desapercibida; esto, quizás debido a la falta de interés que se le ha prestado a su estudio y a la falta de suficiente material bibliográfico.

El presente trabajo tiene por objeto proporcionar una recopilación bibliográfica, en algunos textos de uso generalizada y especialmente la revisión de literatura recientemente escrita.

Con la realización de este trabajo se desea que pueda constituir un aporte a la difusión para el mayor conocimiento de esta entidad y que el reconocimiento de la misma aumente en nuestro medio, mejorando de esta manera el pronóstico y tratamiento de los pacientes afectados; aunque el síndrome de Sjögren en sí no es una entidad que se observe con mucha frecuencia en la práctica diaria.

CONCEPTO

El Síndrome de Sjögren se caracteriza por una tríada: Queratoconjuntivitis seca, Xerostomía con agrandamiento o sin agrandamiento de glándulas salivales y Artritis Reumatoidea (u otra enfermedad del tejido conectivo). Considerándose que para establecer el diagnóstico es suficiente la presencia de la Queratoconjuntivitis seca y Xerostomía, lo que se ha llamado Complejo Sicca o Seco.

El Síndrome de Sjögren, se considera como una entidad sistémica probablemente inmunológica, constituida por una variedad de alteraciones clínicas y bioquímicas, algunos de los pacientes presentan únicamente cambios oculares y bucales, mientras que otros presentan manifestaciones junto con artritis. Representa una confluencia de todas las enfermedades presumiblemente autoinmunes del tejido conectivo, con Escleroderma, Dermatomiositis, Polimiositis, Poliarteritis Nodosa, Lupus Eritematoso Sistémico, Anemia Hemolítica Autoinmune, Tiroiditis de Hashimoto.

Algunos autores proponen la denominación de "Síndrome Linfo Exócrino" (19). Partiendo de la idea de la existencia primaria de un disturbio inmunitario, el cual, de alguna manera activa las estructuras linfoideas y de la acumulación de células linfocitarias en las glándulas exócrinas (9, 13, 12, 6, 7, 15, 19, 11, 22, 26, 23, 28, 33, 36, 45, 48).

HISTORIA

En 1925, Gougerot describió 3 casos de sequedad ocular y bucal, sequedad de la laringe, nariz y vulva.

En 1927, Hower aportó 10 casos de "Queratitis Filamentosa" de los cuales 6 tenían además artritis.

El oftalmólogo sueco Henrik Sjögren, en 1933, observó un grupo de pacientes con Queratoconjuntivitis seca, Xerostomía, Poliartritis. De dicha fecha acá, han sido múltiples las publicaciones que han venido a enriquecer con nuevas aportaciones conceptuales.

Cabe hacer mención que ya en 1882, Laber efectuó la primera descripción de un cuadro relacionado con el posteriormente descrito por Sjögren al que denominó "Queratitis Filamenrosa". Luego, en 1888, Hadden presentó un caso de un paciente de sexo femenino con sequedad de la boca y disminución de las secreciones lagrimales y salivares; un año después, Fischer comunicaba un caso con "Artritis Deformante" y "Queratitis Filamentosa" (9, 13, 19, 34, 28).

MANIFESTACIONES CLINICAS

Queratoconjuntivitis Seca:

La queja más frecuente en los pacientes es una sensación de escozor o quemadura o de presencia de arenilla en los ojos, enrojecimiento o fotofobia, imposibilidad de secretar lágrimas, sensación de una película sobre los ojos.

Al examen se observa dilatación de los vasos de las conjuntivas bulbares, eritema del borde palpebral y pericorneal.

Muchas de las veces puede existir afección sin manifestaciones objetivas por los que se comprueba únicamente por técnicas especiales. La afección bilateral de los ojos se da en un 100 o/o (9, 13, 15, 18, 19, 22, 26, 28, 29, 33, 34, 39, 40).

Xerostomía:

Sequedad de la boca, atrofia de la mucosa oral, lengua roja fisurada o lisa y seca.

Se aprecia ausencia de saliva alrededor de la base del frenillo; las caries dentales son frecuentes. No se obtiene saliva con masaje de las parótidas, además, pueden encontrarse agrandadas las mismas (4, 5, 9, 15, 19, 21, 31).

Otras manifestaciones del Complejo Sicca:

La producción inadecuada de secreciones exócrinas y mucosas se manifiestan por una serie de problemas, en distintos sistemas de la economía que mencionaremos seguidamente (9, 19, 33, 34, 30).

Manifestaciones en el Tracto Gastrointestinal:

Una de las manifestaciones más frecuentes a este nivel es la disfagia, debida a sequedad de la mucosa. Algunas veces se

observan placas esofágicas similares a las encontradas en el síndrome de Plummer-Vinson e incluso en algunas ocasiones la disfagia se manifiesta como un auténtico síndrome. La gastritis atrófica puede verse asociada; hipo o anaclorhidria es común en estos pacientes; afección del páncreas se ha descrito. Ultimamente se ha descrito enfermedad hepática asociada a este síndrome de tipo cirrosis. Pruebas histológicas, inmunológicas y bioquímicas, demuestran evidencia de "Enfermedad Hepática Autoinmune", especialmente asociada a Cirrosis Biliar Primaria, en donde la presencia de anticuerpos antimitochondriales y el aumento de los niveles séricos de IgM se ha observado (3, 9, 15, 11, 19, 30, 34, 36).

Manifestaciones Circulatorias:

Se ha descrito hipersensibilidad al frío con fenómeno de Raynaud en dedos de manos; algunas veces se ha encontrado en suero de estos pacientes crioglobulinas. Lesiones inflamatorias arteriales de tipo vasculitis se han observado en este síndrome asociado a artritis reumatoidea; además, se ha descrito neuropatía periférica asociada a la arteritis (9, 13, 28, 34, 22, 39, 45, 10, 11).

Manifestaciones Renales:

Puede presentarse poliuria secundaria a la ingesta de líquido debido a la sequedad de la boca, incapacidad para concentrar la orina, lo que se ha atribuido por muchos autores a una infiltración linfo-plasmocítica a nivel del intersticio entre los túbulos, lo que dificultaría la reabsorción de agua en el túbulo distal. Pero la mayoría de defectos a este nivel son secundarios a hiperglobulinemia de Waldenström, Mieloma, Sarcoidosis (2, 8, 9, 19, 28, 34, 46, 48).

Manifestaciones del Aparato Locomotor:

Desde que fue descrito el síndrome por primera vez, fue asociado con presencia de artropatía. La Artritis Reumatoidea ocurre en un 10 o/o, la Esclerosis Progresiva Sistémica en 5 o/o, el Lupus Eritematoso Sistémico en un 3 o/o, la Polimiositis en un 2 o/o; también se ha descrito en Síndrome de Sjögren con

poliarteritis nodosa clásica. (9, 34, 19).

Algunas veces las manifestaciones locomotoras del Síndrome de Sjögren son básicamente musculares, similares a una Polimiositis o sólo afección de ciertas regiones musculares. Se han observado además, cambios sugestivos de Dermatomiositis. (12, 23, 28, 34).

Compromiso Articular: los pacientes con Artritis Reumatoidea y Complejo Sicca tienen alta prevalencia de factor reumatoideo y de anticuerpos antinucleares. En los pacientes con el Síndrome de Sjögren de 50 a 60 años se ha observado enfermedad articular degenerativa. (34).

Manifestaciones Dérmicas:

La principal manifestación es sequedad de la piel. Se observan lesiones purpúricas en presencia de púrpura no trombocitopénica e hiperglobulinemia la cual se manifiesta con lesiones rosadas confluentes en diversas partes del cuerpo. (9, 19, 34).

Manifestaciones Respiratorias:

Sequedad nasal, hipoacusia por obstrucción del conducto de Eustaquio ocluido por costras, sinusitis crónica, han sido también reportados. La afección de la laringe, sequedad en la garganta, picor faríngeo, tos persistente, irritativa raramente productiva. Una de las manifestaciones principales pulmonares descritas es la pleuresía con adherencias pleurales, así como neumonía, atelectasia pulmonar con o sin fibrosis y neumonitis recurrente. (9, 15, 20, 22, 26, 28, 34, 38, 39, 40).

Manifestaciones en Genitales:

Sequedad de vulva y vagina que frecuentemente produce escozor y dispareunia. Por colposcopia puede encontrarse mucosa vaginal seca y eritematosa. (9, 19, 34).

glandular y disminución de las secreciones.

Puede observarse queratitis filamentosa o punctata en córnea con lámpara de hendidura después de instilar rosa de Bengala en el saco conjuntival. (9, 19, 28, 34, 40).

Aparato Locomotor:

Generalmente las alteraciones anatomopatológicas que se presentan son las propias de cada una de las entidades patológicas del tejido conectivo; se observan en la biopsia de músculo cambios vasculares, fibras de distintos tamaños, cambios granulados, presencia de macrófagos entre las fibras, infiltraciones linfocíticas y otros mononucleares dentro y alrededor de las fibras musculares y de los pequeños vasos sanguíneos, en algunos casos predominancia de células plasmáticas. (6, 7, 9, 12, 19, 23, 34, 38).

Aparato Gastrointestinal:

Puede existir infiltración linfocítica de glándulas, mucosa y submucosa del esófago produciendo atrofia.

En el estómago existe un infiltrado linfocítico en la lámina propia y glándulas pilóricas; produce aclorhidria, hipoclorhidria, gastritis atrófica. (9, 36, 34).

En el intestino grueso y delgado se encuentra infiltrado de células plasmáticas y células de inflamación crónica que se manifiesta en algunos casos como mala absorción y se han descrito casos de colitis ulcerativa crónica. (9, 34).

En el páncreas se ha encontrado atrofia y desorganización del parénquima. Áreas de tejido acinar se encuentran reemplazadas por tejido conectivo y vascular con infiltración de células y presencia de "cambios oncocíticos"; algunos conductos de los acinos contienen material acidófilo PAS positivo. (9, 16, 34).

Aparato Respiratorio:

La característica patológica más notoria en la mucosa nasal de los pacientes es el infiltrado periglandular de células inflamatorias crónicas. Este infiltrado constituido principalmente por linfocitos y células plasmáticas, con pocas o casi ausencia total de células inflamatorias agudas. Los linfocitos tienden a colocarse en placas alrededor de los conductos glandulares y las células plasmáticas tienden a colocarse en pequeños grupos entre el acino glandular. (9, 34).

La biopsia de la mucosa bronquial también demuestra una infiltración de tipo inflamatorio del corion, constituida dicha infiltración por linfocitos y células plasmáticas principalmente alrededor de los canales excretorios de las glándulas bronquiales ocasionando frecuente degeneración de las mismas.

Algunas veces, las infiltraciones linfocíticas glandulares denotan un aspecto "pseudolinfomatoso"; dichas infiltraciones linfocíticas pueden crecer formando verdaderos nódulos, con lo cual dificultan diferenciar de procesos malignos. (19, 47, 38, 48).

Riñones:

La atrofia tubular con la infiltración de linfocitos y células plasmáticas entre el intersticio es un hallazgo común.

Otro mecanismo por el cual puede ocurrir daño renal del tipo nefritis intersticial es por la presencia de crioglobulinemia en donde se encuentran también depósitos de IgM en el glomérulo. (9, 15, 19, 28, 34, 48).

Genitales:

En biopsia de tejido vaginal se observa únicamente vaginitis inespecífica. (9, 19).

Tiroides:

Cuando existe afección tiroidea generalmente en la tiroiditis de Hashimoto llamada también "Tiroiditis Autoinmune" que es la entidad patológica del tiroides con la que más frecuentemente se asocia el Síndrome de Sjögren, los hallazgos histológicos han sido, infiltrados de células linfocíticas y de células plasmáticas. (4, 9, 11, 19, 28, 34).

Piel:

Infiltrados inflamatorios del estroma y de las glándulas sudoríparas.

Al existir lesiones purúricas, la biopsia de ésta demuestra reacción inflamatoria perivascular aguda y subaguda. (9, 19, 34).

HALLAZGOS DE LABORATORIO**Hallazgos Hematológicos:**

La anemia más frecuente es la normocítica normocrómica, resistente al tratamiento con hierro, la cual es similar a la observada en Artritis Reumatoidea y en otros trastornos inflamatorios crónicos. Existe esplenomegalia con leucopenia, granulocitopenia, eosinofilia, linfocitosis relativa.

Anemia hemolítica autoinmune también ha sido descrita en pacientes con Síndrome de Sjögren coexistentes con enfermedad del tejido conectivo como Artritis reumatoidea y Lupus eritematoso sistémico.

Trombocitopenia con manifestaciones purpúricas; además, se ha descrito púrpura hipergammaglobulinémica del tipo de Waldenström. Es frecuente la elevación de la velocidad de sedimentación. (7, 9, 11, 10, 40, 39, 45, 46, 19, 28).

Alteración de las Proteínas:

La hipergammaglobulinemia con un aumento de la concentración de gamma globulina sobre todo la fracción S que, por ultracentrifugación, se ha visto que corresponde con el tipo 7S. Los niveles de IgG, IgA, IgM se elevan frecuentemente. Hay aumento de la concentración de gammaglobulinas en un 55-65 o/o de los pacientes. Se han reportado casos de pacientes con Síndrome de Sjögren que presentaron aumento de la viscosidad sérica e hiperviscosidad (Síndrome de Hiperviscosidad). El aumento de la viscosidad estaba relacionado con la presencia de complejos intermedios que parecen estar formados por interacción del antígeno IgG e IgG-Factor reumatoideo. (Hiperviscosidad con complejos IgG-IgG Factor reumatoideo, circulantes séricos).

Se ha descrito también Síndrome de Sjögren e hiperviscosidad con aumento policlonal de todas las inmunoglobulinas, mediante ultracentrifugación se encontraron complejos intermedios. (2, 8). (9, 10, 11, 39, 40, 34).

Factor Reumatoideo:

La incidencia como se presenta dicho factor en el Complejo Sicca es similar a como se presenta en Artritis Reumatoidea y Lupus Eritematoso Sistémico.

Dependiendo del método empleado, un 75-100 o/o de pacientes con Síndrome de Sjögren pueden mostrar Factor Reumatoideo, aún en ausencia de Artritis Reumatoidea. (9, 34, 10, 28, 40).

Anticuerpos Antinucleares:

Los anticuerpos antinucleares se observan en un 50-70 o/o de los pacientes. La prevalencia de esta anormalidad es muchas veces alta cuando está asociado a Artritis Reumatoidea.

Anticuerpos antinucleares pueden encontrarse en títulos altos en ausencia de artritis reumatoidea, títulos comparables a los encontrados en Lupus eritematoso sistémico. (9, 13, 15, 34, 39).

Preparación de Células LE:

Se han encontrado células LE en pacientes con Síndrome de Sjögren asociado a Lupus Eritematoso Sistémico y a Artritis Reumatoidea Clásica. (9, 10, 11, 39).

Test de Fijación de Complemento:

Se ha encontrado el Test de Fijación de Complemento en el Síndrome de Sjögren en presencia de extractos de varios tejidos humanos ("Reacción Autoinmune de Fijación de Complemento"). Hallazgos similares se han observado en hepatitis lúpica, hepatopatías crónicas, macroglobulinemias y algunas enfermedades infecciosas. (9, 10, 11, 15, 39, 1).

HALLAZGOS RADIOLOGICOS**Sialografía:**

La sialografía secretoria de las glándulas parótidas, es una técnica que se efectúa colocando una cánula en el conducto de Stenon e inyectando por el mismo material radiopaco.

Las placas se obtienen durante la fase de llenado, fase de secreción, y a las 24 horas.

Para evaluar los resultados, se ha utilizado una escala de O-III

- O: Cuando no se encuentran anormalidades, los conductos primarios y secundarios son normales, sin sialectasias.
- I: Irregularidades en el calibre de los conductos primarios con atrofia de los conductos secundarios o sialectasias punteadas o ambas.
- II: Sialectasia globular.
- III: Sialectasia en laguna o marcada atrofia de conductos primarios.

También existen otros parámetros para evaluar la sialografía, los descritos por Blott y Rubin:

- a) Sialectasias periféricas: puntiformes, cilíndricas, globulares, fusiformes y cavitarias.
- b) Sialectasias de ramas principales: cilíndricas y fusiformes.
- c) Sialectasias del conducto de Stenon: cilíndricas y en forma de "trenza de chorizos".
- d) Supresión de pequeños conductos.

El hallazgo más frecuente son las sialectasias, aunque pueden presentarse también un sialograma normal. (3, 45, 5, 19, 38, 39, 45).

Además de la sialografía, muchos pacientes presentan los cambios característicos de la artritis reumatoidea, algunos autores

han encontrado procesos destructivos, los cuales están localizados en la superficie yuxtaarticular de metacarpofalanges, y metatarsofalanges similares a los cambios que se observan en la artritis psoriásica. (38).

Son de particular interés los hallazgos radiológicos que se observan en el área del tórax, existen infiltrados reticulares y nodulares, parecidos a los observados en otras enfermedades colágeno vasculares. (39, 19, 34, 5, 7).

Otros pacientes presentan nódulos pulmonares, los cuales pueden crecer, o involucionar, se puede presentar además, ensanchamiento del mediastino por afección de las cadenas linfáticas, viniendo esto a constituir un problema diagnóstico. (17, 19, 47).

CENTELLOGRAFIA

Estos estudios radioluscentes, se efectúan con ^{99m}Tc pernectato, el cual se administra en la dosis de 10 milicurios por vía intravenosa, las muestras se observan cada dos minutos durante 12 minutos, luego a intervalos de 10 minutos a completar la hora, por último una observación examinando las glándulas salivales y la cavidad oral.

Este examen expone a poca radiación al paciente.

El criterio que se utiliza para la valoración de este estudio es la disminución en la recepción del material radioactivo, para todas o para sólo una glándula salival comparándola con el tiroides (tiroides nl.) basándose en una escala:

- 0: Cuando no se encuentran anormalidades, recepción simétrica y regular de todas las glándulas salivales similar a lo absorbido por el tiroides con función tiroidea normal.
- I: Una disminución moderada de la absorción por las glándulas salivales con diferencias de por lo menos tres de las cuatro glándulas submaxilares o parótidas o ambas.
- II: Disminución en la absorción por las glándulas salivales con marcada distorsión de su figura por captación irregular o asimétrica o ambas, con identificación de las glándulas salivares mayores.
- III: Marcada disminución en la absorción por todas las glándulas salivares mayores, no es posible distinguirlas.

Después de la centellografía, se examina la concentración en la saliva de ^{99m}Tc pernectato, separándose en cuatro grupos de acuerdo a la concentración del mismo. (3, 4, 5, 7, 15, 29, 31, 31).

BIOPSIAS

Biopsia Nasal:

La biopsia de la mucosa nasal, es un procedimiento sencillo que no presenta mayor riesgo para el paciente, mientras que en la biopsia de parótidas se han descrito daño al nervio facial y parotiditis, y en la biopsia de labio han reportado anestesia en el área de la misma. (15).

La biopsia nasal se efectúa en un área del septum nasal inmediatamente posterior al limen nasal, con una aguja de Hayes Martin, introduciéndola en la mucosa, la sección completa se reseca y se fija en parafina, tiñéndose con eosina hematoxilina.

La biopsia es evaluada semicuantitativamente en un sistema de 0-4. Se evalúan las estructuras anatómicas de la sección.

- 1— Superficie del epitelio: grosor, queratosis, displasia. (Grado de inmadurez o atipicidad celular, presencia de epitelio columnar e infiltrado con células inflamatorias agudas o crónicas o ambas).
- 2— Membrana basal, grosor.
- 3— Lámina propia superior (entre membrana basal y glándulas): grosor, esclerosis, fibrosis, infiltrado con células inflamatorias agudas o crónicas o ambas.
- 4— Elementos glandulares: tipos celulares (glándulas mucosas y serosas), prevalencia relativa de tipos celulares, infiltrado periglandular con células inflamatorias agudas o crónicas o ambas, esclerosis periglandular, fibrosis periglandular, atrofia glandular, dilatación de conducto y metaplasia.
- 5— Cambios vasculares.

El hallazgo patológico más frecuente en la biopsia nasal es un infiltrado periglandular de células inflamatorias crónicas, principalmente de linfocitos y células plasmáticas, con pocas o casi ninguna célula inflamatoria aguda.

Linfocitos se observan distribuidos en placas alrededor de los

conductos glandulares y las células plasmáticas en pequeños grupos entre los acinos glandulares.

El grado de infiltrado periglandular se evalúa de 1-4 +.

- + Reacción inflamatoria mínima.
- ++ Reacción inflamatoria moderada.
- +++ Reacción inflamatoria moderada a marcada.
- ++++ Reacción inflamatoria marcada, con sustitución casi completa del tejido glandular por células inflamatorias crónicas.

De ++ a ++++, el grado de infiltrado periglandular se considera diagnóstico de Síndrome de Sjögren.

La atrofia glandular y la fibrosis periglandular y la esclerosis ocurren y aparecen en paralelos a la intensidad de la inflamación crónica periglandular. (35, 37).

Biopsia de Labio:

La biopsia de labio se realiza resecaando quirúrgicamente un área del labio inferior conteniendo glándulas salivales menores, fijándolo y coloreándolo con eosina hematoxilina.

Los cambios patológicos observados en la biopsia de labio son un reflejo de los cambios presentes en las glándulas salivales mayores. Los aspectos más característicos de las secciones biopsiadas del labio son la infiltración glandular de células inflamatorias crónicas; este infiltrado es principalmente de linfocitos y células plasmáticas, atrofia glandular y fibrosis periglandular y esclerosis. La superficie epitelial del labio está engrosada, hay hiperqueratosis, esclerosis moderada y fibrosis en mínimo grado; inflamación de grado moderado se observa en la parte superior de la lámina propia, constituida principalmente por células inflamatorias crónicas, fibrosis, esclerosis periglandular y dilatación ductal. (3, 7, 9, 48, 21, 35, 15, 29).

La biopsia de labio es clasificada de acuerdo al criterio de Chisholm y Mason y los criterios adoptados por Waterhouse y

Duniach (1966), en su estudio de glándulas salivales definen un foco de linfocitos e histiocitos - una colección de un mínimo de 50 células.

Clasificación de la biopsia de glándula salival labial: (Clasificación de Chisholm y Mason).

- Grado 0: Ausencia de linfocitos, histiocitos y células plasmáticas por 4 mm².
- Grado 1: Escaso infiltrado de linfocitos, histiocitos y células plasmáticas.
- Grado 2: Moderado infiltrado de linfocitos, histiocitos y células plasmáticas, pero más pequeño que un foco por 4 mm² de glándula salival labial.
- Grado 3: Un foco por 4 mm² de glándula salival.
- Grado 4: Más de un foco por 4 mm² de glándula salival.

La biopsia de labio puede demostrar cambios histológicos del Síndrome de Sjögren, pero similares alteraciones se han observado en más o menos 25 o/o de pacientes con Artritis Reumatoidea sin evidencia del Síndrome de Sjögren. (16, 31, 37, 39).

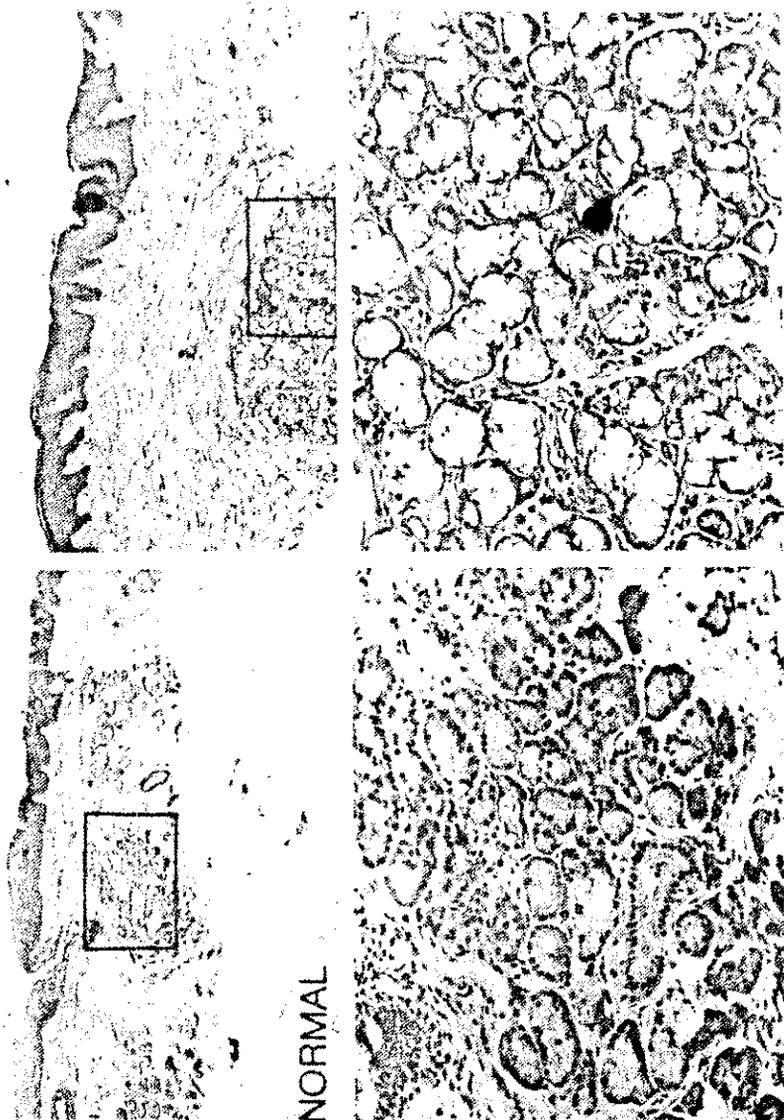
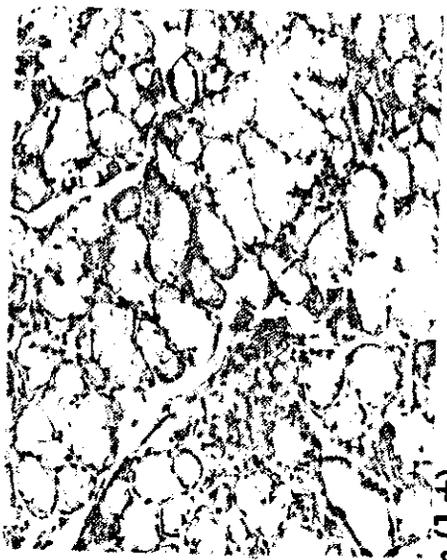


Figura No. 7 Biopsia nl.



1+



Secciones de biopsia con mínima inflamación (1+).
-(no es diagnóstico de SS)-

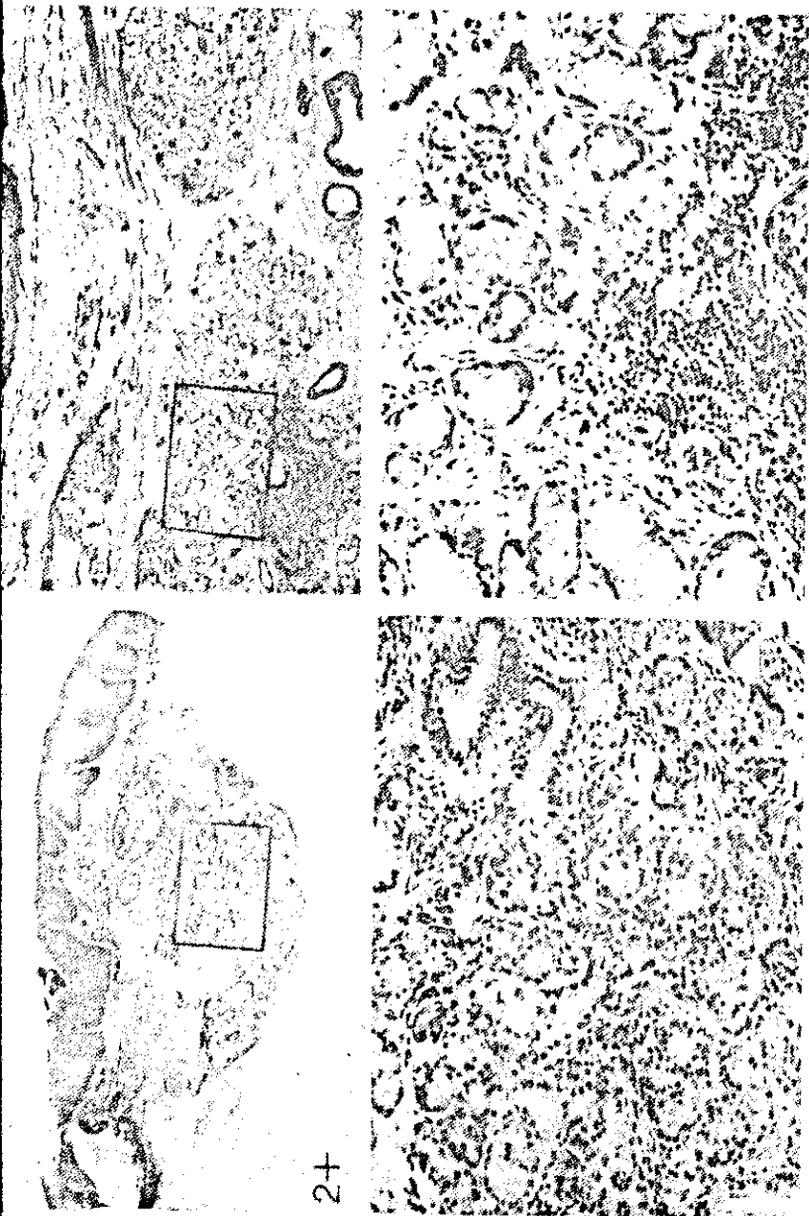


Figura 3. Como en la figura 2, la columna de la izquierda muestra secciones de biopsia de membrana mucosa de paciente con Síndrome de Sjogren, y la columna de la derecha muestra sección de biopsia de glándula salival menor de el labio. Estas figuras ilustran secciones de biopsia con modera inflamación (2+) y con moderada a marcada inflamación (3+).

NOSE

LIP

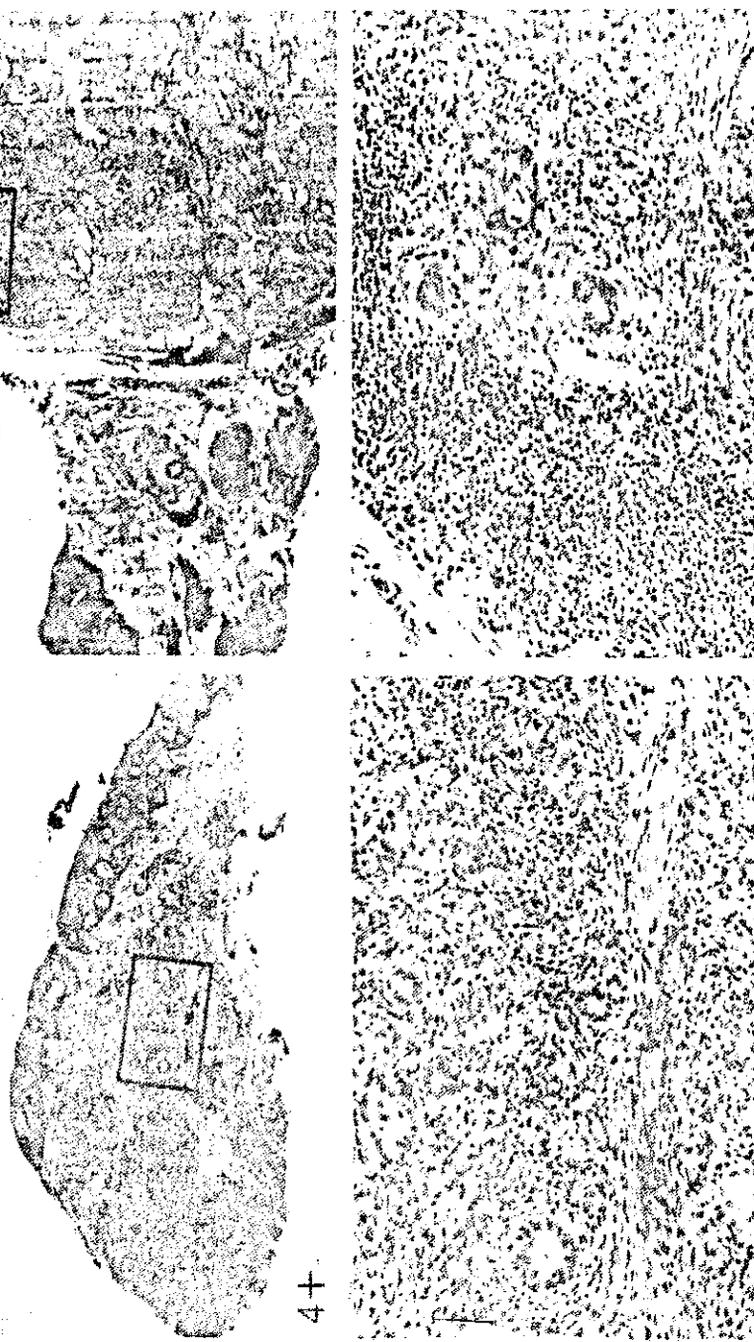
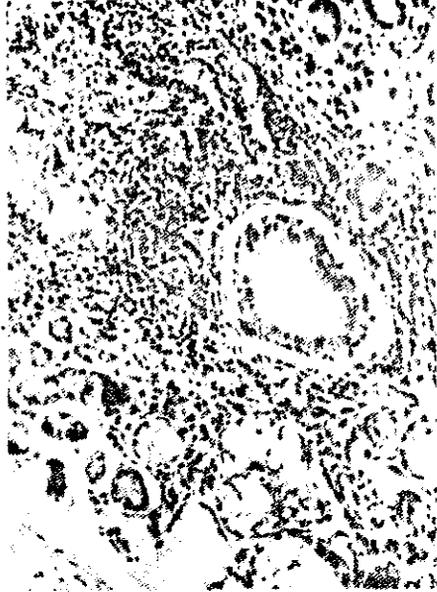


Figura 4. Secciones de biopsia mostrando 4+ inflamación de la membrana mucosa nasal (izq.) y del labio (der.). Ambos tejidos muestran marcada inflamación asociada con marcada atrofia de las glándulas.



3+

Secciones de biopsia con moderada a marcada inflamación (3+).

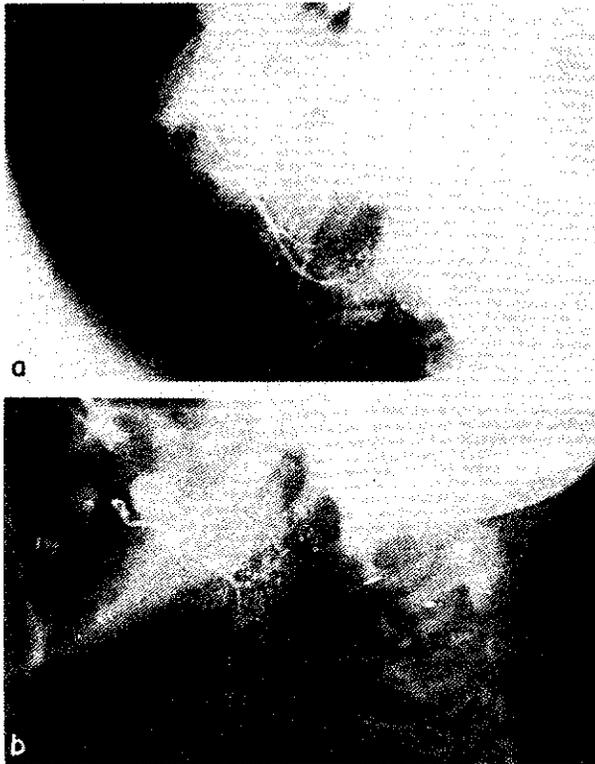


Fig. 6. Sialografía Anormal.
Distorsión de los ductus y sialectasia globular punda-
to.

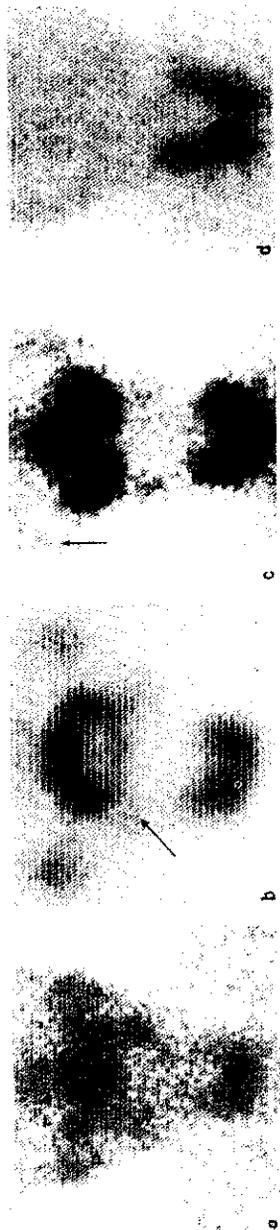


Fig. 7. Centellografía de Glándulas salivales mayores.
Con 99 mtc.

- a) Normal
- b) Disminución captación por las gl. salivales comparado con tiroides.
- c) Asimetría en la toma del arterial por glándulas salivales
- d) Prácticamente no hay captación por glándulas salivales.

OTROS ESTUDIOS

Examen biomicroscópico de la córnea:

Con iluminación focal e indirecta se dice que existe queratoconjuntivitis seca si se observan filamentos corneales y queratitis punteada superficial.

Test de Shirmer:

El test de Shirmer, se efectúa con una tira de papel filtro de 5 por 35 mm, se dobla en uno de los extremos y se introduce en el saco conjuntival en el tercio externo del párpado inferior; a los 5 minutos se saca la tira de papel y se mide lo humedecido; menos de 15 mm se considera anormal.

Pueden obtenerse resultados anormales en presencia de calor, de una atmósfera seca y en pacientes viejos.

Puede repetirse la prueba varias veces, incluso, estimulando el lagrimeo mediante la inhalación de amonio.

Tinción con rosa de Bengala:

(Examen con lámpara de hendidura). Se instila en el fondo del saco conjuntival de ambos ojos una gota de solución colorante rosa de Bengala e inmediatamente después se lava con suero fisiológico para expulsarlo, luego se examinan ambos ojos a simple vista y con lámpara de hendidura.

Si al examen a simple vista se observa tinción de la córnea, se considera anormal, aunque la coloración obtenida no es específica para queratoconjuntivitis seca. Si la coloración se aprecia solamente con la lámpara de hendidura se considera como probablemente anormal. El examen con lámpara de hendidura provee el mejor test para queratitis filamentosa.

Cuantificación de la secreción salival:

La cuantificación de la secreción salival es menos satisfactoria que la de la secreción lagrimal.

La cantidad de saliva producida únicamente por las glándulas parótidas, se determina recogiendo la saliva directamente de las mismas a través de cánulas colocadas en ambos conductos de Stenon, o con copas de Curby o de Lashley colocadas sobre los conductos luego de haberse estimulado la salivación mediante la instilación de gotas de jugo de limón o ácido cítrico sobre el borde de la lengua. La cantidad total de saliva se puede determinar poniendo al paciente a masticar parafina durante 3 minutos. (7, 9, 28, 34, 35, 19).

DIAGNOSTICO

Las bases del diagnóstico del Síndrome de Sjögren están determinadas por la presencia de compromiso de glándulas exócrinas y afección de tipo inmunológico, la cual puede manifestarse de diferentes maneras, tanto clínicamente como biológica y anatomopatológicamente, dependiendo de la enfermedad inmune asociada al Síndrome de Sjögren. En muchos de los casos, es difícil establecer el diagnóstico con exactitud, y es entonces cuando se clasifican en criterios dependiendo del número de manifestaciones que se encuentren presentes. Los criterios pueden definir un cuadro como seguros, probables y posibles. (19, 34, 9).

Cuando el edema o aumento de tamaño de las glándulas parótidas está presente, el problema diagnóstico es más complicado. (33).

En 1927, Schafer y Jacobsen (34), clasificaron en dos grupos a los pacientes que presentaban aumento de las glándulas parótidas: el primer grupo fue llamado "Enfermedad de Mikulicz", una entidad de etiología desconocida, cuya característica histológica es un infiltrado de la glándula por células mononucleares. El segundo grupo, "Síndrome de Mikulicz", incluyendo dentro de este grupo una serie de entidades clínicas que comprometen las glándulas parótidas tales como: leucemia, linfosarcoma, tuberculosis, sarcoidosis, enfermedad infecciosa de las parótidas.

En la mayoría de estas entidades se observa una infiltración linfoplasmocitaria de la glándula. (9, 19, 34, 26, 48, 31).

La Queratoconjuntivitis, debe diferenciarse de las siguientes entidades y manifestaciones:

- Xeroftalmía debida a avitaminosis A
- Conjuntivitis crónica
- Tracoma

Pénfigo ocular: la cicatrización extensa que se ve en esta entidad podría manifestarse como Queratoconjuntivitis seca.

Queratitis Punctata Superficial y formas moderadas de distrofia epitelial.

Atrofia senil de las glándulas salivales. (33).

TRATAMIENTO

El tratamiento en el Síndrome de Sjögren, incluye el alivio sintomático de las manifestaciones orales así como el tratamiento de las enfermedades del tejido conectivo asociadas al cuadro clínico y además, del tratamiento de otros trastornos sistémicos propios del Síndrome de Sjögren. (22, 28, 9, 34).

Queratoconjuntivitis Seca:

El uso de agentes lubricantes suele ser útil; soluciones oftálmicas de metilcelulosa o carboximetilcelulosa al 0.5 o/o 4-5 veces al día, aunque hay pacientes que necesitarán instilaciones más frecuentes durante el día.

También se puede administrar colirio de lisozima (22).

La acetilcisteína, un agente mucolítico que demuestra ser una promesa en el tratamiento sintomático de la queratoconjuntivitis seca, pero necesita ser completamente evaluado. (28).

Debe de mantenerse un cuidado estricto con la presencia de procesos infecciosos, que generalmente se han descrito producidos por estafilococos. (34).

En algunos pacientes que responden muy poco o casi nada al uso de gotas oftálmicas y que tienen una formación residual de lágrimas, se ha intentado la obstrucción del conducto lagrimal, procedimiento que en la actualidad ha sido abandonado por su efecto temporal. (9, 19, 28).

En ciertos pacientes, desafortunadamente, la enfermedad es progresiva a pesar de todo tratamiento, y se presentan complicaciones como perforación de la córnea y vascularización de la misma. (28).

Los esteroides tópicos pueden aliviar los síntomas oculares pero su uso por largo tiempo está sujeto a complicaciones tales

como procesos infecciosos y glaucoma. (9).

Xerostomía:

El control sintomático de la xerostomía es más difícil que el de la queratoconjuntivitis seca.

Se ha utilizado metilcelulosa al 2 o/o aplicado digitalmente en membranas y mucosas orales, especialmente antes de las comidas.

Lubricantes oleosos deben evitarse por el peligro de aspiración y por ellos producirse una neumonía lipóide.

Se ha intentado estimular la salivación con pilocarpina y neostigmina, lo cual ha fracasado.

Tomar tragos o sorbos de agua frecuentemente pueden producir alivio sintomático y satisfacción al paciente.

Debe prestarse especial atención al cuidado de las piezas dentarias.

El uso de bebidas ácidas es efectivo como sialogogo; los alimentos deberán de ser de preferencia "húmedos", es decir, sopas, etc., para evitar así la disfagia, la cual es frecuente al deglutir alimentos sólidos. (34, 9, 19, 28).

Una complicación ocasional puede ser la parotiditis supurativa, para la cual deberá de instituirse antibioticoterapia, pues la presencia de un proceso infeccioso complica el cuadro.

La cirugía como tratamiento del aumento de tamaño de las glándulas salivales, debe de evitarse, pues en la mayoría de los casos, estas involucionan ligeramente, lentamente en forma espontánea, deberá de utilizarse dicho procedimiento excepto en aquellos casos en que sea necesario remover un cálculo incidental en uno de los conductos. (34).

La irradiación a las glándulas lagrimales o salivales por el aumento de las mismas, ha demostrado únicamente una ligera involución, por lo que la cual debe de evitarse en vista de la posibilidad que esta puede desencadenar procesos de tipo linfoproliferativo como linfomas malignos o infiltraciones linfocíticas malignas en varios órganos. (28, 9, 15, 34, 19, 37).

Bloch, Buchanan, Wohl y Bunim, reportan en su estudio dos pacientes que presentaron células de retículo-sarcoma subsecuentemente a la radioterapia, así como infiltración linfocitaria a varios órganos. (9).

La sequedad de la vagina y la subsecuente dispareunia pueden aliviarse utilizando una crema lubricante adecuada. (9).

Terapia Sistémica:

La terapia sistémica en el Síndrome de Sjögren está indicada en aquellos pacientes con enfermedad muscular activa, fibrosis pulmonar progresiva, o anemia hemolítica. (34).

Una variedad de drogas antiinflamatorias y citotóxicas han sido usadas con aparentes beneficios en el Síndrome de Sjögren y pueden estar indicadas en aquellos pacientes con enfermedad progresiva, especialmente cuando la artritis es progresiva. En presencia de una infiltración linfocítica dispersa, la ciclofosfamida puede ser el medicamento de elección. (34, 47, 17).

Algunos autores, recomiendan que cuando el Síndrome de Sjögren se complica con otro desorden del tejido conectivo, no debe de cambiarse su manejo usual. (34).

Con respecto al tratamiento de la afección inmunitaria, el tratamiento que se empleará será el específico para cada una de las entidades que se han descrito asociadas con el Síndrome de Sjögren. (39, 9, 22, 40).

Uno de los aspectos de la terapéutica muy discutido, ha sido la crisoterapia en Artritis Reumatoidea - Síndrome de Sjögren;

estudios recientes han demostrado resultados favorables con uso de las sales de oro en la historia natural de la Artritis Reumatoidea. (24, 49).

Gordon y col., (24), en su estudio efectuado con un grupo grande de pacientes que presentaban Artritis Reumatoidea sola y Artritis Reumatoidea asociada al Síndrome de Sjögren, encontraron que la reacción a las sales de oro entre los dos grupos no son estadísticamente significativas.

Las reacciones adversas a la crisoterapia manifestadas en ambos grupos son: prurito con erupción cutánea, compromiso renal, estomatitis y glositis, proteinuria, hematuria, rash, reacciones hematológicas.

ETIOPATOGENIA

Existen una serie de teorías e hipótesis que tratan de explicar el mecanismo por el cual se produce esta entidad; por hoy la hipótesis que continúa aceptándose y la que cada día va adquiriendo más peso por la serie de estudios que se continúan efectuando, es aquella de la existencia de un trastorno o aberración inmunitaria, de tipo autoinmune, de ahí su estrecha relación con una serie de entidades clínicas.

Observaciones Experimentales:

Se ha observado que existe una síntesis de proteínas por la infiltración linfocítica de las células de las glándulas salivales. Los linfocitos reaccionan inmunológicamente con estructuras antigénicas en la glándula, este proceso es importante en la comprensión de la patogenia de la enfermedad.

Se ha visto que a ese nivel se sintetizan IgM, IgG y Factor Reumatoideo.

El infiltrado celular es capaz de reaccionar con las estructuras acinares produciendo anticuerpos citoplásmicos y nucleares (anticuerpos antiductus).

Se han descrito autoanticuerpos precipitando a extractos tisulares. Tres distintos sistemas de precipitinas se han identificado: SS-A, SS-B y Precipitado de Artritis Reumatoidea, pero a partir de estos se han identificado otra serie de sistemas antígeno-anticuerpo. Estos tipos de antígenos se han encontrado en células linfocitarias humanas cultivadas. (1).

En los últimos años, se ha estudiado en síndrome de Sjögren y Lupus Eritematoso Sistémico donde se han encontrado cuerpos de inclusión de tipo viral en el citoplasma de las células de pacientes, especialmente en el glomérulo.

Se cree que la proliferación de células en los ductus sea

estimulada por la presencia de partículas virales y que estas a la vez desencadenen el proceso inmunitario.

El síndrome de Sjögren probablemente sea expresión no de un trastorno sino de una serie de factores, tales como de tipo genético, inmunológico y factores virales, todos correlacionados entre sí; como se ha observado en los ratones de Nueva Zelandia en los que se han manifestado cambios idénticos a los que ocurren en el síndrome de Sjögren, todos ellos inducidos experimentalmente. (15, 9, 40).

Sexo:

Se ha observado que el síndrome de Sjögren es más frecuente en mujeres que en hombres, una serie de estadísticas publicadas por varios autores, señalan una relación de 9-1 con mayor incidencia en mujeres.

Edad:

Aunque esta entidad puede presentarse en cualquier edad, su mayor frecuencia se ha observado a los 45 años. (9, 15, 40).

Se ha observado además, cierta relación familiar del síndrome de Sjögren y de este con otras alteraciones inmunológicas dentro de grupos familiares. (9).

ENFERMEDAD LINFOPROLIFERATIVA EN EL CURSO DEL SÍNDROME DE SJÖGREN. "ESTADO PSEUDOLINFOMATOSO".

Desde hace aproximadamente unos 15 años, varios autores han venido describiendo cada día más, la evolución clínica del Síndrome de Sjögren en algunos pacientes, los cuales han desarrollado enfermedades linfoproliferativas del tipo de reticulosarcoma, lesiones similares a las observadas en la macroglubulinemia de Waldenström, Enfermedad de Hodgkin.

Se ha observado también, pacientes quienes presentaban adenopatías o infiltrados linfocitos extrasalivares, sugestivos de linfoma pero la biopsia de ganglio en estos pacientes demostraban cambios histopatológicos atípicos, pero no seguros de linfoma, por tal motivo, se adoptó el término de "pseudolinfoma" para nombrar a ese tipo de alteraciones.

En pacientes con Síndrome de Sjögren "clásico", quienes posteriormente han desarrollado linfoma maligno, a lo largo de la historia natural presentaban previo a ello, esplenomegalia, vasculitis púrpura, leucopenia, linfopenia e hipogammaglobulinemia.

Se ha observado que la evolución hacia malignidad en el Síndrome de Sjögren es más frecuente en aquellos pacientes sin artritis reumatoidea, clínicamente expresiva, es decir, que estos pacientes sin artritis reumatoidea resultan siendo inmunológicamente más reactivos y esta misma hiperreactividad podría explicar la evolución hacia la malignidad.

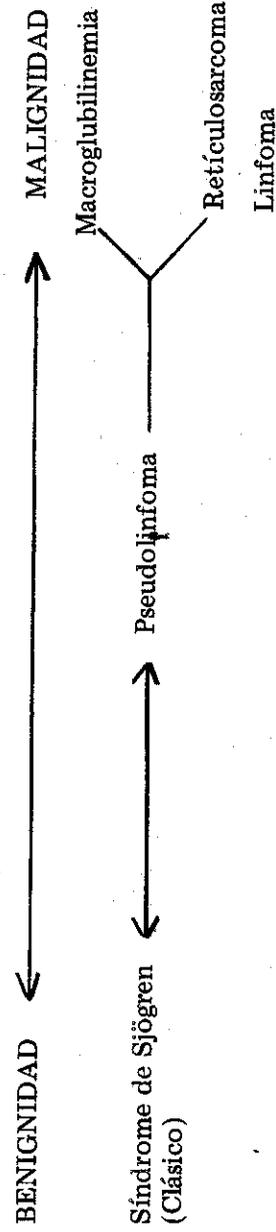
En el trabajo publicado por Talal y colaboradores, se considera que cualquier paciente afecto de Sjögren en el cual aparece esplenomegalia, vasculitis, púrpura y leucopenia, sugiere indicio de la malignidad. La presencia de hipogammaglobulinemia a expensas de IgM es un signo pre-linfomatoso.

Debe tenerse en cuenta la posible relación del Síndrome de

Sjögren con los linfomas en general, y el de considerarlo como un verdadero síndrome linfoproliferativo, puesto que ello lógicamente plantea un problema en la terapéutica, a sabiendas de que un paciente con Sjögren de aparente evolución benigna, quizás mañana podría transformarse en un verdadero proceso linfomatoso. Estos pacientes han sido tratados por algunos autores con ciclofosfamida, corticosteroides y radioterapia.

Para Cummings y colaboradores, las neoplasias más frecuentes observadas son el reticulosarcoma, linfoma indiferenciado y macroglobulinemia de Waldenström. (15, 17, 44, 47).

LIMITES DE PROLIFERACION EN EL SINDROME DE SJÖGREN (15).



CLINICA	Xerostomía Xeroftalmía Artritis Reumatoidea	Adenopatías Hepato-esplenomegalía Púrpura Infiltrados Pulmonares Insuficiencia Renal	Curso Fatal
Anatomía Patológica	Infiltrados linfocitos confinados al tejido glandular	Infiltrados linfocitos sin caracteres claros de malignidad de localización extraglandular	Infiltrados linfocitos extraglandulares malignos

(Tomado de ANDERSON)

El estudio de los linfocitos propiamente dicho, es importante en el Síndrome de Sjögren por la relación existente entre enfermedad autoinmune y enfermedad linfoproliferativa.

Se ha reportado que algunos pacientes con Sjögren poseen en la sangre periférica marcada elevación de linfocitos con marcadores superficiales específicos de membrana, es decir, elevación de los linfocitos B (linfocitos portadores de inmunoglobulinas superficiales), que poseen por lo menos dos componentes de cadena pesada elevados, como ha sido reportado en pacientes con enfermedades linfoproliferativas como leucemias linfocíticas crónicas, linfoma maligno, etc. (46).

Es de importancia, la cuantificación en la saliva y en el suero de la Beta₂ microglobulina, una proteína de bajo peso molecular estrechamente relacionada con el sistema HL-A, que se ha encontrado elevada en el Síndrome de Sjögren y en enfermedades inflamatorias autoinmunes; pero que se han visto niveles más marcados en pacientes con trastornos linfoproliferativos como linfoma no Hodgkiniano, leucemia linfocítica y procesos pseudolinfomatosos. La determinación seriada de esta proteína, puede demostrar cambios en la historia natural de la enfermedad de benignidad hacia malignidad, además, al iniciarse terapéutica con inmunosupresores o corticosteroides, las masas linfocíticas sufren regresión, y esta conlleva una disminución en los niveles séricos de la Beta₂ microglobulina, por lo que su determinación seriada constituye un buen indicador de respuesta al tratamiento. (32).

CONCLUSIONES

1. El síndrome de Sjögren, se considera en la actualidad como un trastorno multisistémico, cuya etiología a pesar de no ser del todo conocida, los estudios recientes acerca de la misma, consideran la existencia de un trastorno inmunitario como desencadenante de todo el proceso.
2. Está ampliamente estudiada la estrecha relación existente entre el síndrome de Sjögren y los trastornos linfoproliferativos, considerándose incluso el síndrome como un estadio de benignidad dentro de la historia natural de un proceso maligno (estado pseudolinfomatoso).
3. Existen una serie de entidades clínicas, tales como Artritis Reumatoidea, Lupus Eritematoso Sistémico, Escleroderma, Dermatomiositis, Polimiositis, Poliarteritis Nodosa, Anemia Hemolítica Autoinmune, Tiroiditis de Hashimoto; todas ellas enfermedades presumiblemente autoinmunes, que están íntimamente ligadas al síndrome de Sjögren.
4. Existen métodos clínicos y exámenes complementarios que ayudan a establecer el diagnóstico de síndrome de Sjögren.
5. La biopsia de labio deberá de practicarse en aquellos pacientes en que se sospeche del síndrome de Sjögren, siempre y cuando exista algún otro tipo de manifestación sistémica.
6. El síndrome de Sjögren es una entidad que se ha estudiado muy poco en nuestro medio, no existiendo hasta el momento ninguna revisión bibliográfica ni tampoco trabajos de campo sobre el mismo.

RECOMENDACIONES

1. Promover el estudio e investigación de esta entidad clínica y de todas aquellas con las que se encuentra en estrecha relación, las cuales han sido poco estudiadas en nuestro medio.
2. Deberá de efectuarse un diagnóstico acertado en aquellos pacientes en quienes se sospeche la enfermedad, que de ello dependerá la terapéutica oportuna tomando en cuenta que el síndrome de Sjögren puede ser un estado benigno de un proceso linfoproliferativo.
3. Deberán emplearse los métodos clínicos y los exámenes complementarios que estén a nuestro alcance, con el objeto de establecer un buen diagnóstico.

BIBLIOGRAFIA

1. Alspaugh, Margaret A.; Norman Talal, and Eng M. Tan. Differentiation and Characterization of autoantibodies and their antigens in Sjögren's Syndrome. *Arthritis and Rheumatism*, Vol. 19. No. 2 (March-April 1976) 216-222.
2. Alarcón-Segovia, D.; Eugenia Fishbein, John N. Abruzzo, Ralph Reimer. Serum Hyperviscosity in Sjögren's Syndrome. *Annals of Internal Medicine* 80:35-43-1974. January 1974, Vol. 80. No. 1, 35-42.
3. Alarcón-Segovia, D.; Efraín Díaz-Jouanen, and Eugenia Fishbein. Features of Sjögren's Syndrome in Primary Biliary Cirrhosis. *Annals of Internal Medicine* 79:31-36, 1973.
4. Alarcón-Segovia, D.; González Jiménez, Y.; Garza, L.R. Radioisotopic evaluation of salivary gland dysfunction in Sjögren's Syndrome. *Ann J. Roentgenol Radium Ther Nucl Med.* 112:373-379, 1971.
5. Alarcón-Segovia, D.; Ibáñez, G.; Hernández Ortiz, J. Salivary gland involvement in diseases associated with Sjögren's Syndrome, in Radionuclide and Roentgenographic studies. *J. Rheumatol* 1:159-165, 1974.
6. Alarcón-Segovia, D.; Ibáñez, G.; Hernández Ortiz, J.; Velásquez Forero, Francisco; González-Jiménez, Yolanda. Sjögren's Syndrome on Progressive Systemic Sclerosis (Scleroderma). *The American Journal of Medicine*, Volume 57, July 1974, 78-85.
7. Alarcón-Segovia, D.; Ibáñez, Graciela; Velásquez-Forero, Francisco; Hernández Ortiz, Jorge; González-Jiménez, Yolanda. Sjögren's Syndrome in Systemic Lupus Erythematosus, Clinical and Subclinical Manifestations. *Annals of Internal Medicine*, 81:577-583, 1974.

8. Blaylock, William M.; Marion Waller; David E. Wormaselli. Sjögren's Syndrome; Hyperviscosity and intermediate Complex. *Annals of Internal Medicine* 80:27-34, 1974. January 74. Vol. 80. No. 1.
9. Bloch, K.J.; W.W. Buchanan, M.J.; Wohl and J.J. Bunin; Sjögren's Syndrome, a Clinical Pathological, and Serological Study of sixty-two cases. *Medicine*, 44, 187. 1964. No. 3.
10. Balcells, A. La Clínica y el Laboratorio, Interpretación de Análisis y Pruebas Funcionales. Ed. Marín. 1974. 10a. Ed., p. 590.
11. Barrett, James A. Inmunología, Introducción a la Inmunología y la Immunobiología. Trad. por Roberto Folch Fabre. Ed. Interamericana. 1972, p. 310.
12. Bohan, Anthony; and James B. Peter. Polymyositis and Dermatomyositis. *The New England Journal of Medicine*. Feb. 13, 1975. Vol. 292, No. 7.
13. Buchanan, Boyle. Reumatología Clínica. Trad. José Muñoz Gómez. Ed. Marín, S.A. 1a. Ed. Esp. 1972, pp. 530-537.
14. Chisholm, Derrich M.; Josie A. Beeley, David K. Mason. Salivary Proteins in Sjögren's Syndrome: Separation by isoelectric focousinf in acrylamide gels. *Oral Surg.*, May 1973. 620-628.
15. Cummings, N.; Schall, C.L.; Asofsky, R.; L.G. Anderson; Talal, N. Sjögren's Syndrome Newer Aspects of Research Diagnosis and Therapy. *Annals Internal of Medicine* 75. 937, 1971.
16. Chisholm, D.M.; and Mason, D.K. *Journal of Clinical Pathology*, 1968, 21, 656.
17. Cryer, Philip and John Kissane. Sjögren's Syndrome with Lymphadenopathy. Nov. 1974, *The American Journal of Medicine*. Vol. 57, 801-808.

18. Cecil-Loeb. *Tratado de Medicina Interna*. Décimo tercera edición, Ed. Interamericana S.A. 1972, p. 826.
19. Candel, I.; A. Arauzo González; F. Pérez Peña. Síndrome de Hower-Gougerot-Sjögren. *Revista Clínica Española*, tomo 138. No. 3, 1975, 201-211.
20. Candel Monserrate, I.; A. Arauzo González; F. Pérez Peña. A propósito de un caso de Síndrome de Sjögren. *Revista Clínica Española*, tomo 138. No. 3, 1975, 267-270.
21. Davies, J. Douglas; H. Berry; P.A. Bacon; M.A. Issa and J.J. Schofield. Labial Sialadenitis in Sjögren's Syndrome and in Rheumatism Arthritis. *J. Path.* Vol. 109, 1963, 307-313.
22. Farreras-Rozman. *Medicina Interna*. Ed. Marín. Tomo No. 1, p. 989. 1972.
23. Flynn, Frank. Sicca Complex and Miopathy. *Medical Journal of Australia*. Feb. 20 1973, 128-129.
24. Gordon, Michael H.; Tiger, Louis H. and George E. Ehrlich. Gold Reaction are not more common in Sjögren's Syndrome. *Annals of Internal Medicine*. Vol. 82, No. 1. Jan. 1975.
25. Greenspan, J.J.; T.E. Daniels; N. Talal and R.A. Sylvester. *Oral Surg*. Feb. 1974. Vol. 32. No. 2, 217-228.
26. Harrison. *Principios de Medicina Interna*. La Prensa Médica Mexicana, pp. 2177-2178, tomo II. 4a. Ed., 1973.
27. Hetzberg, Steven M.; Carl White, Roberto O. Wolf. Characterization of Salivary Proteins in Patients with Sjögren's Syndrome. *Oral Surg*. December, 1973. 814-816.
28. Hughes, Graham, R.V. Sjögren's Syndrome. *British Medical Journal*, 1972, 4, 533-536.
29. Jacobson, F.L. Xerostomia (Sjögren's Syndrome) associated

- unusual dental caries. Vol. 21. No. 1, O.S.M. O.B. January, 66.
30. Koivukangas, Timo; Seppo Similä Erkki Heikkinen. Sjögren's Syndrome and Achalasia of the Cardia in two Siblings. Children's Hospital, Stenback, Helsinki, Finlandia. 943-944.
 31. Leban, Stanley G.; George T. Straigos. Benign Lymphoepithelial Sialoadenopathies - The Mickulicz/Sjögren's Controversy. Oral Surg. November 1974. 735-747.
 32. Michalsky, Joseph; Troy E., Daniels, Norman Talal, and Howard M. Grey. Beta₂ microglobulin and lymphocitic infiltration in Sjögren's Syndrome. The New England Journal of Medicine. Dec. 11, 1975. Vol. 293, No. 24. 1228-1231.
 33. McLean, Angus. Sjögren's Syndrome. Wilmer Ophthalmological Institute. John Hopkins Hospital and University. 179-191.
 34. Mason, Alastair M.S.; J.M. Gumper and Peter Golding. Sjögren's Syndrome a Clinical Review. Seminars in Arthritis and Rheumatism. Vol. II. No. 4, 1974, pp. 301-330.
 35. Owell, R.D.; A.L. Larson; R.I. Henkin. Nasal Mucous Membrane Biopsy in Sjögren's Syndrome. A new Diagnostic Technique. Annals of Internal Medicine. 81:25-31. 1974.
 36. Oliai, Ashgar, and Raymond S. Koff. Primary Amyloidosis presenting as "Sicca Complex" and severe intrahepatic cholestasis. Digestive Diseases, Vol. 17. No. 11 (November 1972). 1033-1036.
 37. Powell, R.D.; A.L. Larson, and R.I. Henkin. Biopsy Beneficial in Sjögren's Syndrome. Med. (Modern Medicine). January 15-75, p. 116.
 38. Silbiger, Martin; Carl Petersen. Sjögren's Syndrome its Roentgenographic Features. Ann. J. Roent. Vol. No. 110. No. 3. Jul. 1967. 554-558.

39. Sjögren's Syndrome. Clinicopathologic Conference. Amer. J. Med. 37, 578, 1964.
40. Stoltze, C.A.; Hanlon, D.G.; Henderson, J.W. Keratoconjunctivitis Sicca and Sjögren's Syndrome Systemic Manifestation and Hematologic and Protein Abnormalities. Arch. Intern. Med. 106. 513. 1960.
41. Schall, G.L.; Anderson, G.L.; Wolf, R.O. Xerostomia in Sjögren's Syndrome Evaluation by Sequential Salivary Scintigraphy. JAMA 216:2104-2116, 1971.
42. Talal, N.; Asofsky, R.; Lighthbody, P. Immunoglobulin Synthesis by Salivary Glands Lymphoid Cells in Sjögren's Syndrome. J. Clin. Invest. 49:49-54, 1970.
43. Talal, N.; and Bunim, J.J. American Journal of Medicine, 1964, 36, 529.
44. Talal, N.; Sokoloff, L., and Barth, W.F. American Journal of Medicine. 1967, 43. 50.
45. Vanselow, N.A.; Dadson, V.N.; Angell, D.D., and Duff, I.F. A Clinical Study of Sjögren's Syndrome. Ann. Intern. Med., 58-124; 1953.
46. Van Boxel, John A.; John A. Hardan, Ira Green, William E. Paul. Multiple Heavy Chain Determinants on Individual B Lymphocytes in The Peripheral Blood of Patients with Sjögren's Syndrome. The New England Journal of Medicine. Oct. 18, 1973. Vol. 289. No. 16. 823-826.
47. Linfomas Malignos y Síndrome de Sjögren. Revista Clínica Española. Tomo 133 No. 6, Junio 30, 1974. 466-469.
48. Robbins, Stanley; Pathologic Basis of Disease. Sjögren's Syndrome. Ed. W.B. Saunders Co. Phi. 1974, p. 246.
49. Sigler, J.W.; Bluhm, G.B., Duncan, H., et al: Gold salts in the

treatment of Rheumatoid Arthritis. A double-blind study.
Ann. Intern. Med. 80:21-26, 1974.

Br. Abel B. Anzueto Maldonado.

Dr. J. Roberto Késtler C.
Asesor.

Dr. J. Roberto Késtler C.
Revisor.

Dr. Julio De León
Director Fase III

Dr. Mariano Guerrero R.
Secretario General

Vo. Bo.:

Dr. Carlos Armando Soto
Decano.