

11244



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
Hospital de Especialidades
Centro Médico Nacional**

14
2oj

Instituto Mexicano del Seguro Social

**SINDROME DE SJOGREN ASOCIADO A
ESPONDILITIS ANQUILOSANTE**

TESIS DE POSTGRADO

QUE PARA OBTENER EL TITULO EN:
LA ESPECIALIDAD DE
REUMATOLOGIA
P R E S E N T A :

DR. ABRAHAM ZONANA NACACH



IMSS

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

México, D. F.

1991



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

• I N D I C E •

- INTRODUCCION	
1) ESPONDILITIS ANQUILOSANTE.....	1 - 8
2) SINDROME DE SJOGREN.....	9 - 20
3) SINDROME DE SJOGREN ASOCIADO A ESPONDILITIS ANQUILOSANTE.....	21 - 22
- OBJETIVOS.....	23
- MATERIAL Y METODOS.....	24 - 25
- RESULTADOS.....	26 - 32
- DISCUSION.....	33 - 35
- CONCLUSIONES.....	36
- RESUMEN.....	37
- BIBLIOGRAFIA.....	38 - 41

• • •

INTRODUCCION.

ESPONDILITIS ANQUILOSANTE

La Espondilitis Anquilosante (EA) es una enfermedad crónica de las entesis, de las articulaciones de la columna vertebral y periféricas, se presenta en hombres jóvenes, habitualmente entre los 20 y 30 años de edad (1).

El término EA deriva del griego espondilos=vértebra y anquilosis=encorvado. El primer informe clínico de EA con cierre a un varón de la isla de Man en 1831; las series de publicaciones hechas por Vladimir von Bechterev en 1893, estimularon el interés del estudio de la enfermedad. Tanto Adolf Strümpell como Pierre Marie consideraron a la EA como una enfermedad reumática en 1856.

Valentine, en 1899, publicó el primer examen radiográfico y la obliteración característica de las articulaciones sacroilíacas. La evidencia epidemiológica de una predisposición hereditaria al desarrollo de la EA hizo que Lee Schlostein valorara los antígenos HLA de pacientes con esta enfermedad.

Por lo anterior, la enfermedad también ha sido designada como Enfermedad de Bechterev, Enfermedad de Marie Strümpell y actualmente como Espondilitis Anquilosante (2).

PREVALENCIA: Aproximadamente 20% de los individuos con HLA-B27 positivo, desarrollan EA u otra espondiloartropatía seronegativa, lo cual produce una prevalencia de aproximada

mente 1% en personas de origen caucásico, cifra similar a la de la Artritis Reumatoide.

La proporción de sacroilitis en ambos sexos es aproximadamente la misma, pero los hombres tienen una enfermedad de la columna vertebral más progresiva, dando una relación clínica cercana a 3:1 (3).

La distribución geográfica de la enfermedad refleja, hasta ahora, la del HLA-B27: se presenta con menor frecuencia en los negros de Africa, japoneses y negros americanos; pero con mayor frecuencia en las tribus americanas Pima y Haida - (la prevalencia de B27 en estas poblaciones varía desde aproximadamente 0% hasta 50% (4).

ANATOMIA PATOLOGICA: Se trata de un proceso inflamatorio no granulomatoso e inespecífico, leve, breve y recurrente (5). Comprende tres procesos primarios:

- 1) Una sinovitis crónica inespecífica no diferenciable de la Artritis Reumatoide, pero con menor tendencia a formar pannus y erosionar el hueso y el cartilago articular.
- 2) Una entesopatía consistente en una lesión microscópica, focal, inflamatoria, localizada en las inserciones ligamentosas y asociada a una lesión erosiva de la cortical ósea adyacente. Alrededor de la erosión se forma hueso reactivo que luego llena la misma erosión y eventualmente invade el ligamento, produciendo así la osificación ligamentosa tan peculiar de la EA.

Este proceso erosivo y luego osificante se puede obser-

var en las inserciones tendinosas de los músculos, en las del anillo fibroso de los discos vertebrales, en las articulaciones de tipo anfiartrosis (sínfisis del pubis) y en las inserciones cápsulotendinosas de las diartrosis (sacroiliacas).

3) Una condritis con necrosis fibrinoide de las laminillas colágenas del cartilago articular en zonas cercanas a la superficie y depósito en ésta de masas fibrinoides (5,6).

ETIOPATOGENIA: La etiología de la EA es desconocida; sin embargo, se han involucrado tanto factores inmunogenéticos como ambientales en su desarrollo.

Factores Inmunogenéticos:

- Agregación familiar: en alrededor del 80% de las familias de probandos con EA se puede encontrar agregación familiar de la enfermedad. Desde otro punto de vista, alrededor de un 50% de los familiares de primer grado de probandos con EA tienen uno o varios datos clínicos o radiográficos de EA. La distribución familiar de la enfermedad está relacionada directamente con la presencia del antígeno de histocompatibilidad HLA-B27, (7,8).

- Antígenos de histocompatibilidad: el antígeno HLA-B27 se encuentra en alrededor del 90% de los pacientes con EA. Se desconoce si su presencia influye en la expresión clínica de la enfermedad, (9).

Factores Ambientales:

- Virus: recientemente Chantler y colaboradores (10), -

aislaron virus de la rubeola de células mononucleares de -
sangre periférica y líquido sinovial de 5 pacientes con ar-
tritis crónica juvenil, 2 de estos pacientes tenían el diag-
nóstico de EA juvenil; sin embargo, es poco probable que di-
cho virus participe en la etiopatogenia de la enfermedad. -
No se ha incriminado otro tipo de virus en la EA.

-Bacterias y productos bacterianos: a partir de los tra-
bajos de Ebringer y colaboradores (11) se ha estudiado mu-
cho la relación entre *Klebsiella* sp., EA y el HLA-B27; los-
hallazgos han demostrado claramente la homología secuencial
de un grupo de aminoácidos que comparten una enzima nitrogg-
nada de *Klebsiella Pneumoniae* y la molécula HLA-B27 dando -
apoyop definitivo a la hipótesis de mimetismo o autoinmuni-
dad por reacción cruzada específica de epítopes en la etio-
patogenia de la EA (12).

El péptidoglucano (PG) es un producto de origen bacte-
riano que forma parte de la estructura fundamental de la pg
red celular de todas las bacterias. El PG está compuesto de
residuo alternantes de ácido murámico y N-acetilglucosami-
na. Esta estructura poseé un gran número de propiedades big-
lógicas, particularmente proinflamatorias y estimuladoras -
la respuesta inmunitaria. Dos de las propiedades de mayor -
relevancia en relación con estas sustancias son la capaci-
dad de inducir artritis en animales y estimular la respues-
ta inmune. La inoculación de PG puro o combinado con polisg-
cáridos a animales de experimentación, principalmente roedg-
res, produce varias formas de artritis aguda o crónica. Es-

ta es indistinguible de la EA, Síndrome de Reiter o Artritis Reumatoide del humano. Aunque el mecanismo de producción es desconocido, se piensa que es a través de la inducción de defectos funcionales tanto del macrófago como de linfocitos, particularmente T citotóxicos (13).

CARACTERISTICAS CLINICAS Y DIAGNOSTICO: El dolor lumbar de características inflamatorias en la EA, presenta los síntomas siguientes (14):

- 1) Aparición insidiosa de malestar durante semanas o meses.
- 2) Edad de presentación inferior a los 40 años.
- 3) Incomodidad más o menos persistente durante meses.
- 4) El dolor lumbar se asocia con rigidez matutina.
- 5) Mejoría del dolor lumbar al realizar ejercicio.

El examen físico del paciente puede revelar espasmos musculares, pérdida de la lordosis lumbar y pérdida de la movilidad de la columna en todas las direcciones.

La prueba de Shober (15) mide la separación de los cuerpos vertebrales durante la flexión anterior en un segmento de 10 cm. en dirección vertical sobre el nivel de las espinas ilíacas posteriores y se considera como normal una separación entre 5 y 10 cm.

La medida dedo-suelo refleja la amplitud general y el estado de las caderas, más que la movilidad de la columna per se. La expansión torácica disminuye únicamente cuando la enfermedad está avanzada.

La enfermedad a lo largo de meses o años muestra una -
tendencia topográfica ascendente, afecta a la región dor -
sal con establecimiento progresivo de una cifosis, de lo -
que resulta una proyección de la cabeza y tronco hacia ade
lante. El enfermo colocado de espaldas a una pared con las
rodillas en extensión queda con el occipucio a distancia -
de la misma (distancia occipucio-pared) (14).

La artropatía periférica asimétrica se presenta en un -
20% de pacientes al iniciarse la enfermedad y en un tercio
en algún estadio de la enfermedad (16).

MANIFESTACIONES EXTRAARTICULARES:

a) Síntomas generales: fatiga, pérdida de peso, anemia hi -
pocrómica leve y febrícula.

b) Prostatitis crónica; Mason y cols. (17) reportan una -
frecuencia de prostatitis crónica en pacientes con EA del -
30-70%.

c) Afección ocular: se puede presentar conjuntivitis e iri -
tis hasta en un 30% de los pacientes durante el curso de -
la enfermedad (18). La iritis consiste en una uveítis ante -
rior aguda, la cual es unilateral y aparece por episodios -
independientes de los brotes articulares.

d) Afección cardiovascular: en las necropsias se han encon -
trado alteraciones aórticas en un 20% de los pacientes con
EA, pero clínicamente sólo se descubren síntomas o signos -
atribuibles a esta lesión en un 4% de los casos (19).

e) Afección pulmonar: la fibrosis y cavitación de los cam -
pos pulmonares es una manifestación poco frecuente que se

suele presentar en la EA severa por la extensión de la anquilosis vertebral (20).

f) Amiloidosis: la amiloidosis secundaria no es rara en la EA, el 6% de una serie de necropsias habían muerto de insuficiencia renal debido a amiloidosis renal, (14).

El síntoma sine qua non para el diagnóstico es la sacroiliítis (21) la cual se puede manifestar por dolor en el cuadrante superoexterno de la nalga, eventualmente referido a la cara posterior del muslo, las maniobras de movilización de las sacroiliacas resultan dolorosas.

Las radiografías de pelvis se clasifican (0-IV) de acuerdo con los criterios de New York (22), la escala depende del grado de esclerosis yuxtaarticular, borrosidad en los márgenes de la articulación, estrechamiento del espacio interarticular, erosiones y finalmente fusión. Generalmente es suficiente una simple radiografía anteroposterior de la pelvis.

Por lo anterior, el diagnóstico depende del historial (dolor lumbar de características inflamatorias), el examen físico y la confirmación radiográfica de sacroiliítis.

CRITERIOS CLINICOS DE EA (NEW YORK, 1966) (22)

1. Limitación de la movilidad de la columna lumbar tanto en flexión anterior, lateral como en extensión.
2. Historia o presencia de dolor en la región dorsolumbar.
3. Limitación en la expansión torácica (2.5 cm o menos).

Diagnóstico definitiva de EA:

1. Sacroiliítis grado III-IV bilateral + un criterio clínico.
2. Sacroiliítis grado III-IV unilateral o SI grado II bilateral + un criterio clínico.

Diagnóstico posible de EA:

1. Sacroiliítis grado III-IV sin criterios clínicos.

SINDROME DE SJOEGREN

El Síndrome de Sjögren (SS) es una enfermedad crónica y generalizada, de patogenia autoinmune, que afecta las glándulas exócrinas, principalmente las glándulas salivales y lagrimales produciendo disminución de las secreciones y, por lo tanto, sequedad de la mucosa conjuntival (xerofthalmía), oral (xerostomía) y otras mucosas, acompañándose de diversas manifestaciones extraarticulares (1).

Históricamente, la queratitis filamentaria fue descrita por Leber en 1888, la xerostomía por Hadden en 1890, y, un crecimiento de las glándulas salivales y lagrimales acompañado de xerofthalmía o xerostomía, fue descrito por Mikulicz en 1892. Sin embargo, no fue hasta 1932 que Henrik Sjögren describe la asociación de queratoconjuntivitis seca, xerostomía y artritis reumatoide. En 1953, Morgan y Castleman demuestran histológicamente que existe el mismo tipo de infiltrado en las glándulas salivales tanto en el SS como en la enfermedad de Mikulicz, (2).

CLASIFICACION

Desde que en 1932 Henrik Sjögren (23) describió la asociación de queratoconjuntivitis seca, xerostomía y artritis reumatoide, el concepto de SS se ha ampliado por el reconocimiento de datos clínicos adicionales, de múltiples anomalías serológicas e inmunológicas y de su asociación con marcadores genéticos, lo que ha permitido clasificar el SS en primario y secundario (24).

El SS primario se define como la presencia simultánea de queratoconjuntivitis seca y xerostomía en pacientes que no reúnen otros criterios internacionalmente aceptados para otra enfermedad crónica autoinmune del tejido conjuntivo.

El SS es secundario cuando el paciente tiene una enfermedad autoinmune y al mismo tiempo, queratoconjuntivitis - seca y xerostomía (25).

ENFERMEDADES AUTOINMUNES CON SS SECUNDARIO

Artritis Reumatoide
Lupus Eritematoso Generalizado
Esclerodermia
Polimiositis
Enfermedad Mixta del Tejido
Conjuntivo
Cirrosis Biliar Primaria
Hepatitis Crónica Activa
Tiroiditis

PREVALENCIA: El SS es un padecimiento frecuente cuya prevalencia se acerca a la de la Artritis Reumatoide y aún se excede en individuos ancianos. Ocurre más frecuentemente - en la mujer en una proporción de 7:1 y se presenta habitualmente en la quinta década de la vida, aunque se puede observar en todas las edades; no tiene preferencia étnica (21).

La combinación xeroftalmía y xerostomía no es privativa del SS, ya que puede presentarse como consecuencia del-

envejecimiento, por el empleo de algunos medicamentos, por la amiloidosis y en la sarcoidosis (2).

PATOLOGIA: Los hallazgos histológicos de las biopsias de las glándulas salivales menores son representativos de lo que ocurre en otras glándulas como las lagrimales, parótidas, del aparato respiratorio, digestivo, genital, etc. La lesión consiste en infiltrado linfocitario intenso de las glándulas, con atrofia acinar, formación de centros germinativos y proliferación o cambios metaplásicos de las células ductales. La proliferación puede dar lugar a los característicos islotes epimioepiteliales. Algunos lóbulos son respetados, mientras que otros son destruidos. En algunos pacientes, el infiltrado linfocitario en glándulas, ganglios y otros tejidos, llega a ser pleomórfico e invasivo, lo que sugiere el desarrollo de una proliferación maligna o de un pseudolinfoma (26).

Un agregado que tenga más de 50 células linfoides se denomina "foco"; un recuento que demuestra más de un foco (por 4 mm^2 de tejido glandular) es diagnóstico de SS, y se encuentra en menos del 1% de las biopsias de labios de pacientes controles o en necropsias de todas las edades (27).

Las biopsias de glándula salival se evalúan usando varios sistemas de clasificación:

ESCALA DE CHISHOLM-MASON (28).

<u>Grado</u>	<u>Linfocitos 4 mm²</u>
0	Ausente
1	Mínimo infiltrado
2	Menos de 1 foco
3	Un foco de infiltrado
4	Más de un foco

Existe, además la clasificación de Greenspan en la cual la presencia de 2 o más focos de linfocitos en 4 mm² cuadrados de tejido glandular es indicativo de SS (29).

ETIOPATOGENIA: La etiología del SS no se conoce. Se ha encontrado que el infiltrado linfocitario característico de las glándulas exócrinas está compuesto principalmente por linfocitos T cooperadores (30) y recientemente se ha demostrado DNA del virus Epstein Barr en el tejido glandular y en la saliva de estos sujetos (31), así como activación polifocal de los linfocitos B inducida por virus (32).

Las manifestaciones extraglandulares parecen estar relacionadas con la presencia de complejos inmunes circulantes, los que no son depurados por un defecto en el sistema reticuloendotelial (33).

La asociación de SS con el HLA-DR3 y B8 (34) parecen indicar predisposición a la enfermedad o estar relacionados con la patogenia autoinmune.

El papel que tienen los múltiples anticuerpos en la etiopatogenia de la enfermedad, además de la formación de -

complejos inmunes es menos claro.

Así mismo, los pacientes con SS tienen también una frecuencia anormalmente alta de ciertos antígenos de linfocitos B, que pueden ser similares a los antígenos relacionados con la respuesta inmune (Ia) en el ratón. Estos datos sugieren una predisposición genética subyacente que puede operar a través de un estado anormal de regulación inmunitaria (35).

MANIFESTACIONES CLINICAS: La disminución del flujo lagrimal y salival causan grados variables de irritación ocular y oral que habitualmente se desarrolla en forma lenta e insidiosa, pero puede presentarse rápidamente con crecimiento de las glándulas parótidas o submaxilares.

Los síntomas oculares son irritación, ardor, sensación de cuerpo extraño: se describe como si existiera "arena --lla". Otros síntomas referidos pueden ser sensación de quemazón, acumulación de bandas gruesas pegajosas en el canto interno particularmente al despertar, disminución del lagrimeo, enrojecimiento, fotosensibilidad, fatiga ocular y una sensación de "membranas" que interfieren con la visión.

La sequedad oral (xerostomía) produce síntomas como dificultad para masticar y tragar alimentos, trastornos de la fonación; adherencia de los alimentos a las superficies mucosas de la boca, fisuras y úlceras en la lengua, mucosas bucales y labios (particularmente en las comisuras); necesidad de ingerir líquidos frecuentemente a la hora de comer y

y numerosas caries dentales.

La sequedad también puede comprometer a la nariz, farin
ge posterior, laringe y árbol traqueobronquial y puede oca-
sionar epistaxis, ronquera, otitis media, bronquitis o neu-
monía de repetición. La mitad de los pacientes tienen aumen-
to en el tamaño de las glándulas parótidas y/o de las glán-
dulas submaxilares; la afección de las glándulas salivales
es simétrica, a menudo recurrente y puede ir acompañada de
fiebre, hipersensibilidad dolorosa local y eritema (2.36).

El compromiso generalizado del SS tanto primario como -
secundario, se evidencia por las múltiples manifestaciones-
extraglandulares que incluyen trastornos gastrointestinales
pulmonares, renales, músculoesqueléticos y a nivel del sis-
tema nervioso central (37).

**MANIFESTACIONES EXTRAGLANDULARES DEL
SINDROME DE SJOGREN**

DIGESTIVAS	Hepatitis crónica activa, cirrosis biliar primaria, pancreatitis, gastritis atrófica.
RESPIRATORIAS	Pleuritis, bronquitis, neumonía intersticial difusa, fibrosis pulmonar.
SISTEMA NERVIOSO	Hemiparesia transitoria, mielitis transversa, mononeuritis múltiple, meningoencefalitis aséptica.
RENAL	Acidosis tubular renal, nefritis intersticial, glomerulonefritis membranosa.
PIEL	Púrpura palpable, vasculitis, urticaria.
MUSCULO-ESQUELETICAS	Artritis, miositis.
ENDOCRINO	Tiroiditis, hiporitoidismo.

La incidencia de trastornos linfoproliferativos está aumentada y en un mismo paciente se ha documentado desde la linfoproliferación policlonal benigna, pasando por el pseudolinfoma, hasta el desarrollo de linfoma maligno (38).

DIAGNOSTICO: El diagnóstico de SS se basa en la evidencia clínica de queratoconjuntivitis seca y xerostomía, corroboradas por las pruebas que miden la secreción glandular y por biopsia de las glándulas salivales menores.

I) Pruebas que miden la secreción lagrimal:

a) Prueba de Schirmer I (39): consiste en colocar una tira de papel filtro de 5 mm de ancho en el lecho conjuntival y medir el espacio humedecido al cabo de 5 minutos; se considera positiva cuando se humedece menos de 10 mm de longitud.

b) Prueba de Schirmer II (40): el procedimiento es similar al anterior, pero después de colocar las tirillas de papel filtro, se estimula la mucosa nasal con amonio al 10%; la medición se realiza a los 5 minutos y menos de 10 mm. fallo en la secreción. El propósito de esta prueba es medir la secreción refleja, mientras que con la prueba de Schirmer I se mide la cantidad de secreción lagrimal total es decir, tanto la secreción basal como refleja.

c) Prueba de la ruptura de la película lagrimal (41) se realiza con el paciente sentado frente a la lámpara de hendidura; se coloca fluoresceína en el lecho conjuntival, y se espera unos minutos. Se coloca posteriormente la luz-

con filtro de cobalto azul en la lámpara de hendidura, y - se le indica al paciente que parpadee y luego mantenga sus ojos abiertos. Se mide el tiempo entre el parpadeo y la aparición de gotitas o puntos secos.

Un resultado mayor de 25 segundos refleja estabilidad-normal de la película lagrimal y menos de 15 segundos indica inestabilidad de la película lagrimal: mientras mayor - el número de puntos secos y de mayor tamaño indican mayor-inestabilidad.

Sin embargo, la presencia únicamente de una secreción lagrimal disminuída no es diagnóstica de queratoconjuntivitis seca; ésta debe ser confirmada por la prueba de Rosa - de Bengala o fluoresceína, la cual consiste en depositar - el colorante en el saco conjuntival y observar por medio - de la lámpara de hendidura la presencia de escoriaciones - y ulceraciones conjuntivales o corneales (42).

II) Pruebas para medir la función de las glándulas-salivales:

a) Flujo salival disminuído: flujo salival promedio normal es de 1.5 y 1.99 ml por minuto de saliva en hombres y mujeres sanos respectivamente, posterior a la estimulación con jugo de limón; un flujo salival menor de 0.5 ml por minuto posterior a estimulación es virtualmente diagnóstico-de SS (40).

b) Escintigrafía salival: con este procedimiento se mide secuencialmente la captación, concentración y excreción por las glándulas salivales mayores de 99 mTc-per tecnatato inyectado intravenosamente (43).

c) Sialografía: se realiza mediante la canalización del conducto de Stenon y la aplicación de material de contraste liposoluble, posteriormente se toman radiografías - ántero-posterior, lateral, oblicuas y postvaciamiento, valorándose la presencia de:

- Sialectasias: dilataciones anormales de los conductos intraglandulares.

- Atrofia: disminución en el número y diámetro de los conductos salivales.

- Retención del medio de contraste: cualquier medio de contraste que sea visto dentro de la glándula parótida, cinco minutos después de absorber jugo de limón, es considerado como retención anormal del medio de contraste (44).

d) Biopsia de glándula salival menor: la cual permite evaluar las glándulas salivales menores que son representativas de la afección glandular. La técnica quirúrgica es la siguiente:

Se anestesia el labio inferior con xilocaína al 2% y epinefrina; con un bisturí se realiza una incisión de 1-cm en la superficie mucosa del labio inferior justamente en la comisura labial (ya que las biopsias tomadas de la línea media de la mucosa oral es más probable que ocasionen la formación de tejido cicatricial, y además, existen vasos sanguíneos y nervios a ese nivel); posteriormente las glándulas salivales menores son evertidas al realizar presión sobre el labio y se remueven separándolas del músculo, para finalizar se sutura con catgut 3-4 ceros con

puntos invertidos (26, 45).

El infiltrado linfocitario se considera diagnóstico - cuando existen 2 o más focos de 50 o más linfocitos infiltrando el tejido glandular en un área de 4 mm². (27).

CRITERIOS PROPUESTOS PARA EL DIAGNOSTICO DE SS (46).

Criterios de inclusión:

1. QUERATOCONJUNTIVITIS SECA
 - a) Schirmer positivo (menor de 9 mm en 5 min).
 - b) Evidencia de desepitelización corneal por la prueba de Rosa de Bengala o Fluoresceína.

2. XEROSTOMIA
 - a) Manifestaciones clínicas de xerostomía.
 - b) Disminución del flujo salival basal y reflejo, o alteraciones en la sialografía y/o de la escintigrafía salival.
 - c) Infiltrado linfocitario extenso en biopsia de las glándulas salivales menores de mucosa oral normal (2 o más focos en 4 mm cuadrados en la escala de Greenspan).

3. EVIDENCIA DE ENFERMEDAD AUTOINMUNE

Criterios de exclusión:

- * Linfoma preexistente
- * Enfermedad de injerto contra huésped.
- * Síndrome de inmunodeficiencia adquirido.
- * Sarcoidosis.

Síndrome de Sjögren definido: 4 criterios.

Síndrome de Sjögren posible: 3 criterios.

Fox LR and et al. SJOGREN SYNDROME. Proposed Criteria for Classification. Arthritis Rheumatism, 1986;29:577.

SINDROME DE SJOGREN ASOCIADO A ESPONDILITIS ANQUILOSANTE

Como resultado de la aplicación de técnicas nuevas y - más sensibles para la investigación de enfermedades de las glándulas salivales, parece ser evidente que la inflamación subclínica de éstas es vista en la totalidad de los pacientes con enfermedades del tejido conjuntivo; aunque la extensión de la destrucción de las glándulas salivales en ocasiones es mínima para producir sintomatología de insuficiencia secretoria (2).

La prevalencia del SS en diversos padecimientos del tejido conjuntivo es bien conocida; por ejemplo, el SS se asocia con Artritis Reumatoide en un 15-25%, con Lupus Eritematoso Sistémico en un 40% , con Esclerosis Sistémica y Cirrosis biliar primaria en un 60-100%, con Hepatitis Crónica activa en un 35%, con Polimiositis en 5-10% y con Enfermedad Mixta del tejido conjuntivo por arriba del 50%. - Por lo anterior, más del 50% de los pacientes con diagnóstico de SS tienen una enfermedad autoinmune (47, 48).

Existen algunos casos reportados de SS asociado con EA y otras espondiloartropatías. En 1971, Whaley (49) reportó la presencia de sialoadenitis linfocítica y autoanticuerpos específicos para el epitelio de los conductos salivales en un paciente de 26 estudiados con EA; en 4 de 41 pacientes con Artritis Psoriásica y en un paciente de 44 con Síndrome de reiter.

Además, en 1967, Macsveen (50), reporta la presencia - de anticuerpos contra el epitelio de los conductos saliva-

les en 2 pacientes de 9 estudiados con Síndrome de Reiter.

Por lo anterior, a excepción de los 2 casos reportados por Whaley de sialoadenitis linfocítica en pacientes con - EA, la frecuencia de SS en la EA es prácticamente desconocida.

OBJETIVO:

**Estudiar la frecuencia de Síndrome de Sjögren
en pacientes con Espondilitis Anquilosante.**

MATERIAL Y METODOS:

PACIENTES:

Se estudiaron 40 pacientes consecutivos de la consulta externa del Servicio de reumatología, Hospital de especialidades, Centro Médico Nacional, Instituto Mexicano del Seguro Social, con diagnóstico de Espondilitis Anquilosante-definida (criterios de Nueva York, 1966); fueron 33 hombres y 7 mujeres con edad entre 15 y 65 años (37.5 ± 13.0 - $\bar{X} \pm D.E$); con evolución de la enfermedad de 13.8 ± 8.6 años.

Se tipificó el HLA-B27 por el procedimiento de linfocitotoxicidad (51) en 36 pacientes: 29 fueron B27 positivos y en 7 pacientes el HLA-B27 fue negativo.

Todos los pacientes al momento de realizar el estudio se encontraban inactivos de la EA y con tratamiento médico.

INTERROGATORIO:

Los pacientes fueron interrogados sobre manifestaciones de xeroftalmía: prurito ocular, sensación de cuerpo extraño, disminución del lagrimeo, fotosensibilidad, enrojecimiento ocular; y, manifestaciones de xerostomía: dificultad para masticar y tragar alimentos, necesidad de ingerir líquidos frecuentemente, adherencia de los alimentos a las superficies mucosas de la boca, sequedad de mucosa oral o fisuras en lengua y labios.

VALORACION OBJETIVA DE QUERATOCONJUNTIVITIS SECA:

El estudio oftalmológico consistió en la determinación de la prueba de Schirmer (39), se consideró normal si la medida de la secreción lagrimal fue igual o mayor de 10 mm a los 5 minutos. A los pacientes con una secreción menor (prueba de Schirmer I positiva), se les efectuó la prueba de Schirmer II (40), en la cual la medición se realiza a los 2 minutos y menos de 15 mm indica fallo en la secreción refleja.

Posteriormente y desconociéndose el resultado de las pruebas de Schirmer I y II, se valoró con la prueba de Fluoresceína (42) la integridad de la superficie del epitelio corneal. Así mismo, se les realizó a los pacientes la prueba de ruptura de la película lagrimal (41).

VALORACION OBJETIVA DE KEROSTOMIA:

Se realizó sialografía bilateral mediante la canalización del conducto de Stenon y aplicación de material de contraste liposoluble; posteriormente se tomaron radiografías ántero-posterior, lateral, oblicuas y postvaciamiento; valorándose la presencia de sialectasias, atrofia de los conductos salivales y retención del medio de contraste.

Las biopsias de glándula salival menor fueron de labio inferior y revisadas por un mismo patólogo quien desconocía el motivo del estudio. A cada una de ellas se les valoró daño del conducto e infiltrado linfocitario, el cual se clasificó en base a la escala de Chisholm-Mason (28).

RESULTADOS:

De los 40 pacientes con EA estudiados, 15 no presentaron anomalía, y 25 pacientes (67.5%) tuvieron manifestaciones clínicas u objetivas de Síndrome de Sjögren.

El 27.5% de los pacientes con EA, presentaron manifestaciones de xeroftalmía o xerostomía, y 12.5% de ellos refirieron tanto síntomas de xeroftalmía como de xerostomía. (Tabla 1).

TABLA 1. SINTOMAS DE SS EN PACIENTES CON EA

SINTOMA	# PACIENTES	%
Xeroftalmía	17	42.5
Xerostomía	4	10.0
Xeroftalmía+Xerostomía	5	12.5

La valoración oftalmológica mostró alteración en 11 - (29.7%) de 37 pacientes con EA estudiados: 7, presentaron Schirmer I y II anormal; en 2 la producción lagrimal fue deficiente; en 5 pacientes se observó desepitelización corneal; 2 pacientes tuvieron prueba de Schirmer positiva además de desepitelización corneal; 6 espondilíticos presentaron xeroftalmía y prueba de Schirmer anormal; un paciente presentó desepitelización corneal y producción deficiente de lágrima, además en 10 pacientes se encontró uveítis anterior aguda. (Tabla 2).

TABLA 2. ALTERACIONES EN LA VALORACION OFTALMOLOGICA

ALTERACION	# PAC.	%
Prueba de Schirmer I y II positivas	7	21.2
Producción deficiente de lágrima	2	6.0
Desepitelización corneal	5	13.5
Schirmer positivo + Desepitelización corneal	2	6.0
Schirmer positivo + Xeroftalmía	6	16.2
Producción deficiente de lágrima + desepitelización corneal	1	2.7
Uveítis anterior	10	27.0

De 37 sialografías bilaterales realizadas en 9 (24.2%) se observaron alteraciones: 2 presentaron cambios radiográficos de sialoadenitis inespecífica; en 2 se observaron -sialectasias; una sialografía mostró aumento de tamaño bilateral de las glándulas parótidas; en 2 sialografías, además de crecimiento parotídeo se observaron sialectasias, y en una de las sialografías realizadas fueron notorios los cambios obstructivos. (Tabla 3.).

TABLA 3. ANORMALIDADES SIALOGRAFICAS EN PACIENTES CON EA

ANORMALIDAD	# PACIENTES	%
Sialoadenitis inespecifica	2	5.4
Sialectasias	2	5.4
Aumento tamaño glánd. parótida	1	2.7
Aumento tamaño glánd. parótida + sialoadenitis inespecifica	2	5.4
Aumento tamaño glánd. parótida + sialectasias	1	2.7
Cambios obstructivos	1	2.7

Se realizaron 37 biopsias de glándula salival menor, - encontrándose alteraciones histológicas en 15 (40.5%) de - ellas: 7 con un foco de linfocitos, 4 con más de un foco - de linfocitos; una mostró infiltrado mínimo y en otra, se - observó daño de los conductos salivales, respectivamente; - además , en 2 biopsias hubo daño del conducto y un infil - trado con uno o más focos de linfocitos en un área de 4 mm² de tejido glandular. (Tabla 4).

TABLA 4. ANORMALIDADES EN LAS BIOPSIAS DE GLANDULA SALIVAL MENOR

GRADO	# PACIENTES	%
0	22	54.5
1	1	2.7
2	0	- -
3	7	18.9
4	4	10.8
Daño del conducto	1	2.7
Daño del conducto + infiltrado linfocitario grado 4	2	5.4

El diagnóstico definitivo de Síndrome de Sjögren fue hecho cuando dos de los tres criterios propuestos por Fox-(26), estuvieron presentes; y, el diagnóstico posible cuando solamente existió queratoconjuntivitis seca, o una biopsia de glándula salival menor grado tres.

Dos pacientes presentaron diagnóstico definitivo de queratoconjuntivitis seca (Schirmer positivo, así como de epitelización corneal); y siete pacientes diagnóstico posible de queratoconjuntivitis seca (Schirmer positivo o desepitelización corneal).

Dos pacientes tuvieron diagnóstico definitivo de xerogtomía (sialectasias más una biopsia de glándula salival menor grado cuatro); y cinco diagnóstico posible de xerostomía (sialectasias o biopsia de glándula salival grado tres).

Por lo tanto, tres pacientes reunieron criterios diagnósticos de Síndrome de Sjögren definitivo y cuatro tuvieron diagnóstico de Sjögren posible. (Tabla 5).

TABLA 5. SINDROME DE SJOGREN EN ESPONDILITIS ANQUILOSANTE

QUERATOCONJUNTIVITIS SECA

Definitiva 2(5.4%)

Posible 7(18.9%)

XEROSTOMIA

Definitiva 2(5.4%)

Posible 5(13.5%)

SINDROME DE SJOGREN

Definitivo 3(8.1%)

Posible 4(10.8%)

El promedio de edad fue mayor en los pacientes con diagnóstico de Síndrome de Sjögren definitivo al compararlo con los pacientes con Síndrome de Sjögren posible o sin Síndrome de Sjögren. (Tabla 6).

TABLA 6. EDAD DE LOS PACIENTES CON SINDROME DE SJOGREN

	<u>#</u>	<u>% EDAD</u>
SS Definitivo	3	59.6
SS Posible	4	38.7
Sin SS	33	36.3

DISCUSION:

Nuestro estudio es uno de los primeros en reportar la frecuencia del Síndrome de Sjögren con Espondilitis Anquilosante. La frecuencia de Sjögren en varias enfermedades - autoinmunes demuestra que en la mayoría de los casos existe asociación entre ambas.

Existen publicados 2 estudios que reportan sialoadenitis linfocítica en pacientes con Espondilitis Anquilosante y otras Espondiloartropatías; el primero por Whaley (49), - quien encontró en uno de 26 pacientes con EA, sialoadenitis linfocítica, y el segundo, también de Whaley (52) observó infiltrado linfocitario en 2 de 10 pacientes. Sin embargo, en ninguno de estos 2 estudios, los pacientes presentaron otros criterios diagnósticos de SS definitivo o - posible, considerando por lo tanto, el autor una asociación fortuita entre EA y SS, y concluye que el SS probablemente no es una complicación de la EA u otras espondiloartropatías.

Así mismo, Macsveen (50), reportó la presencia de anticuerpos contra el epitelio de los conductos salivales en 2 de 9 pacientes estudiados con Síndrome de Reiter, y no se encontraron en pacientes con EA; sin embargo, la determinación de anticuerpos solo se realizó en un paciente con EA.

Whaley en 1972 (53), realizó un estudio de alteraciones sialográficas en pacientes con Espondiloartropatías, - encontrando alteraciones sialográficas en 3 de 29 (10.3%) - sujetos con Artritis Psoriásica; en uno de 18 (15.6%) con Espondilitis Anquilosante, y en 2 de 9 (22%) con Síndrome de Reiter; sin asociarse en ninguno de estos pacientes las alteraciones sialográficas como sialectasias y atrofia con manifestaciones clínicas de xerostomía.

Nuestros resultados demuestran que un 62.5% de los pacientes con EA tuvieron manifestaciones clínicas de ojo seco y/o xerostomía; 29.7% presentaron alteraciones en la prueba de Schirmer, Fluoresceína o de la ruptura de la película lagrimal; 24% presentaron anomalías en la sialografía, y en un 40% de los espondilíticos se observó infiltrado linfocitario en el tejido glandular; encontrándose una frecuencia de SS definitivo de 8.1% y de Sjögren posible de 10.8%.

Además, la frecuencia de SS en nuestros pacientes con EA es mayor a la estimada para la población general que varía de 1:200 (0.05%) a 1:225 (0.44%) (59) igualmente, la frecuencia de queratoconjuntivitis definitiva (5.4% en nuestro estudio) es mayor a la reportada en la población general sana, la cual se estima de 1:525 (0.2%) (54).

Aunque el promedio de edad fue mayor en nuestros pacientes con SS definitivo al compararse con la edad de los pacientes con SS posible o sin diagnóstico de Sjögren y, como ya se mencionó, la incidencia y prevalencia de Sjögren se relaciona directamente con la edad, ya que los signos de xeroftalmía y xerostomía son más frecuentes en personas de edad avanzada, siendo la causa de esto multifactorial y no siempre debido a enfermedad autoinmune; por ejemplo, uso de medicamentos que ocasionan sequedad de mucosa oral o lagrimal, atrofia y fibrosis senil de las glándulas exócrinas y más remotamente por un infiltrado neoplásico de las glándulas salivales (55).

Sin embargo, existe un estudio de Strickland (56), en el cual se estudiaron 103 personas caucásicos sanos con una edad promedio de 81 años, encontrándose Síndrome de Sjögren definitivo en 2 de ellos (2%) y de Sjögren posible en 12 (12%). Por lo tanto nuestra frecuencia de SS definitivo (8.1%) además de ser mayor a la de la población general sana (0.44%), también es mayor que la estimada para la población senil sana (2%).

CONCLUSIONES

- 1. 27 PACIENTES (67.5%) CON EA PRESENTARON MANIFESTACIONES CLINICAS Y OBJETIVAS DE SS.**
- 2. EN 11 PACIENTES CON EA (29.7%) LA VALORACION OFTALMOLOGICA MOSTRO ALTERACIONES.**
- 3. 9 PACIENTES (24.2%) TUVIERON ALTERACIONES EN LA SIALO GRAFIA.**
- 4. 15 PACIENTES (40.5%) PRESENTARON ALTERACIONES HISTOLOGICAS EN GLANDULA SALIVAL ACCESORIA.**
- 5. 3 PACIENTES (8.1%) TUVIERON DIAGNOSTICO DEFINITIVO DE SINDROME DE SJOGREN Y 4 (10.8%) PRESENTARON SS POSIBLE.**

POR LO TANTO:

- 6. LA FRECUENCIA DE SS DEFINITO EN PACIENTES CON EA ES MAYOR A LA DE LA POBLACION GENERAL SANA (0.44%) ASI COMO LA REPORTADA EN LA POBLACION SENIL SANA (2%).**

• • •

RESUMEN:

La presencia de SS en EA es prácticamente desconocida, razón por la cual, se estudiaron 40 pacientes con EA, 33 - hombres y 7 mujeres con un promedio de edad de 38.1 ± 12.6 - y evolución de la EA de 13.8 ± 9.4 años. A todos los pacientes se les interrogó sobre xerostomía y xeroftalmía, además de realizarse los siguientes estudios: revisión oftalmológica, prueba de Schiermer, calidad de película lagrimal y -- fluoresceína, sialografía y biopsia de glándula salival.

Se encontró sintomatología, alteración de la sialografía y biopsia en 27 pacientes: 14 xerostomía y xeroftalmía, 2 xeroftalmía, 7 xerostomía y 4 presentaron crecimiento parotídeo. De 33 valoraciones oftalmológicas realizadas, 5 presentaron queratoconjuntivitis seca, 2 desepitelización corneal y uno con producción deficiente de lágrima. De 33 sialografías realizadas, 3 presentaron sialocealias, una con cambios obstructivos, 5 con sialoadenitis inespecífica y 3 con crecimiento parotídeo unilateral. De 37 biopsias realizadas, 11 fueron diagnósticas de SS

CONCLUSIÓN: La ausencia de reportes de SS en pacientes con EA sugiere que esta asociación es poco frecuente. Nuestro hallazgo en 40 pacientes con: 5 queratoconjuntivitis seca, 2 con desepitelización corneal y 11 con biopsia de glándula salival anormal, indica que esta asociación debe de ser más frecuente que lo reportado en la literatura mundial.

BIBLIOGRAFIA.

1. McCarty D. Arthritis and Allied Conditions. Lea and Febiger, 1979: 610-632
2. Kelley MW. Textbook of Rheumatology. Second edition. W.B. Saunders Company, 1985:993.
3. Calin A, fries JF. Striking prevalence of ankylosin spondylitis in "healthy" M27 males and females: A controlled study. N Engl J Med, 1975; 293:835-839.
4. Lisse JR, Bennett PH, Knowler WO, Gofton GP, Calin A and Mann DL. High risk of sacroiliitis in HLA-B27 positive Pima Indian men. Arthritis and Rheum, 1982; 25:236-240.
5. Ball J. Entesopathy of rheumatoid and ankylosing spondylitis. Ann Rheum Dis 1971; 30:213-223.
6. McGuigan LE, Ceczy AF and Edmonds JP. The immunopathology of ankylosing spondylitis- A Review. Sem Arthritis Rheum 1985; 11:81-105.
7. Calabro JJ and Dick CW. Ankylosing spondylitis. New Clinical Applications Series. MTP Press Limited 1977:67.
8. Hochberg CN, Bias NW and Arnett CF. Family studies in HLA-B27 associated arthritis. Medicine, 1978; 57:463-474.
9. Albert E, Gotze D. The major histocompatibility system in man and animals. Clin Rheum Dis, 1983; 3:175-196.
10. Chantler JK, Tingle AJ and Petty RE. Persistent rubella virus infection associated with chronic arthritis in children. N Engl J Med, 1985; 313: 117-1123.
11. Ebringer NW, Cawdell DR and Cowling P. Sequential studies in ankylosing spondylitis associated of klebsiella pneumoniae with active disease. Ann Rheum Dis, 1978; 37:146-151.
12. Russell AS. Klebsiella and ankylosing spondylitis. Clin Exp Rheumatol, 1988; 6:1-4.
13. Edmonds J, Ceczy FA, Sellenan JS. Enteric bacteria and HLA-B27 associated cell surface modification in patients with seronegative spondyloarthritis. Br Med Rheumatol, 1983; 22:75-82.
14. Calin A. Ankylosing spondylitis. Clin Rheum Dis, 1985; 11; 41-64.

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

15. Mol JMH and Wright V. Normal range of spinal mobility: An objective clinical study. *Ann Rheum Dis*, 1971;30:281.
16. Wilkinson M and Baywaters EG. Clinical features and course of ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*, 1986;17:209-228.
17. Mason RM, Murray RS, Oates JK, et al. Prostatitis and ankylosing spondylitis. *Br Med J*, 1971;1:178.
18. Derhaag MF, Linssen A, Broekma N, et al. A familial study of the inheritance of HLA-B27-positive acute anterior uveitis. *Am J Ophthalmol*, 1988;105:603-606.
19. Tucker GR, Fowles RE, Calin A, et al. Aortitis in ankylosing spondylitis: early detection of aortic root abnormalities with two-dimensional echocardiography. *J Cardiology*, 1982;9:680-685.
20. Deborah K. Boushees and Walter Sundstrom. The pleuropulmonary manifestations of ankylosing spondylitis. *Sem Arthritis Rheum*, 1989;18:277-281.
21. Primer on the Rheumatic Disease, octava edición, The Arthritis Foundation, Atlanta GA, 1985:95.
22. Bennett PH and Burch TA. Population studies of the rheumatic disease. Amsterdam, Excerpta Medica Foundation, 1968:305.
23. Sjögren H. Zur Kenntnis der Keratoconjunctivitis sicca. *Acta Ophthalmol*, 1933;11:1.
24. Moutsopoulos H, Mann D, Johnson A, et al. Genetic differences between primary and secondary sicca syndrome. *N Engl J Med*, 1975; 301:761-763.
25. Ball VG and Koopman JW. *Clinical Rheumatology*. W.B. Saunders company, 1986:160.
26. Fox LR, Howell VF, Bone CR and Michelson P. Primary Sjögren syndrome and immunopathological features. *Sem Arthritis Rheum*, 1984;14:77-105.
27. Chisholm D, Mason D. Labial salivary gland biopsy in Sjögren Disease. *J Clin Pathol*, 1970;26:690-712.
28. Chisholm D, Waterhouse J and Mason D. Lymphocytic sialadenitis in the major and minor glands: A correlation in postmortem subjects. *J Clin Pathol*, 1970;23:890-896.
29. Greenspan J, Daniels T, Talain, et al. The histopathology of Sjögren syndrome in labial biopsies. *Oral Surg*, 1974;37:217-219.

30. Fox R, Carstens S, Fong S, et al. Use monoclonal antibodies to analyze peripheral blood and salivary gland lymphocyte subsets in Sjogren syndrome. *Arthritis Rheum*,1982;25:419-422.
31. Fox RI, Perason G, Vaughan JH. Detection of Epstein-Barr virus associated antigens and DNA in salivary gland biopsies from patients with Sjogren syndrome. *J Immunol*,1986;137:3162-3168.
32. Yamaoka K, Nobuyuki M and Yamamoto K. Possible involvement of Epstein-Barr virus in polyclonal B cell activation in Sjogren Syndrome. *Arthritis Rheum*,1988;31:1014-1021.
33. Konttinen T, Konttinen SM, Bergroth V and Malmstrom M. Pathogenesis of Sjogren syndrome. *Scand J Rheumatology*,1986;61:61-66.
34. Raymond W, Wilson TT, Provost Wb, Blas EL et al. Influence of multiple Hla-D region alloantigens on clinical and serological expression in Sjogren syndrome. *Arthritis Rheum*,1984,27: 1245-1253.
35. Anderson L, Tarpley T, Talal N, et al. Cellular versus humoral autoimmune responses to salivary gland in Sjogren syndrome. *Clin Exp Immunol*,1987;16:335-342.
36. Anderson JR, Whaley K, Williamson J and Buchanan WM. A statistical aid to the diagnosis of Keratoconjunctivitis sicca. *Quart J Med*, 1972,41:175-184.
37. Whaley K, Williamson J, Chisholm D, et al. Sjogren syndrome *Q J Med*,1973;42:279.
38. Hansen AL, Prakash SB, Colby VT. Pulmonary lymphoma in Sjogren syndrome. *Mayo Clin Proc*,1989;64:920-931.
39. Schirmer D. Studies zur physiologic and pathologic der tranenabsorberung und tranenabfuhr. *Arch Ophthalmol*,1903;56:197.
40. Shear MA. Sjogren syndrome. In: Smith LH Jr, ed. *Major Problems Internal Medicine*, Vol. II. Philadelphia: W.B Saunders,1971.
41. Cervantes MF. *Oftalmologia Fundamental*. tercera edición, editorial Mendez,1982:72.
42. Holm S. Keratoconjunctivitis sicca and the sicca syndrome. *Acta Ophthalmol*,1949;33:1-10.

43. Schall GL, Anderson LG, Wolf RO, et al. Xerostomia in Sjogren syndrome. Evaluation by sequential salivary scintigraphy. *JAMA*, 1971; 216:2109-2116.
44. Blair GS. Salivary gland radiology. *Br Dent J*, 1976; 140:15-21.
45. Marx ER, Kenton SH and Rethman VK. A prospective study comparing incisional labial to incisional parotid biopsies in the detection and confirmation of Sarcoidosis, Sjogren disease, Sialosis and Lymphoma. *J Rheumatol*, 1988; 15:621-629.
46. Fox IR, Robinson ACH, Curd GJ, Kosin F and Howell VF. Sjogren syndrome. Proposed criteria for classification. *Arthritis Rheum*, 1986; 29:577-584.
47. Bloch KJ, Buchanan MW, Mohl NJ, Bunim JJ. Sjogren syndrome: a clinical, pathological, and serological study of sixty-two cases. *Medicine*, 1965; 44:187-231.
48. Coll A, Rives A, McGriRo J, Setoain J, Vivancos J, et al. Prevalence of Sjogren syndrome in autoimmune disease. *Ann Rheum Dis*, 1987; 46: 286-289.
49. Whaley K, et al. Sjogren syndrome in Psoriatic Arthritis, Ankylosing spondylitis and Reiter syndrome. *Acta Rheum Scand*, 1971; 17: 105-114.
50. Macswen MN, Goudie BB, Anderson RJ, Armstrong E et al. Occurrence of antibody to salivary duct epithelium in Sjogren syndrome disease, Rheumatoid Arthritis, and other arthritides. *Ann Rheum Dis*, 1967; 26:402-411.
51. Amos DB, Bashir H, Boyle W, MacQueen M and Tilikainen A. A simple micro-cytotoxicity test. *Transplantation*, 1969; 7:220.
52. Whaley K, Chisholm MD, Downie MW, Dick CW and Williamson J. Lymphocytic sialadenitis in the buccal mucosa in Sjogren syndrome, Rheumatoid Arthritis and other arthritides. *Acta Rheum Scand*, 1968; 14:198-308.
53. Whaley K, Blair PS, Low DN, Chisholm MC, et al. Sialographic abnormalities in sjogren syndrome, Rheumatoid Arthritis, and other arthritides and connective tissue disease. A clinical and radiological investigation using hydrostatic sialography. *Clin Radiol*, 1972; 23:474-482.
54. Sheran ma. sjogren syndrome. In: Smith LH Jr, ed Major Problems Internal Medicine, Vol II. Philadelphia: W.B Saunders, 1971.
55. Syrjanen S. Age-related changes in structure of labial minor salivary glands. *Age Aging*, 1984; 13:159-165.
56. Strickland WR, Tesar TJ, Berne HB, Hobbs RB et al. The frequency of sicca syndrome in an elderly female population. *J Rheumatol*, 1987; 14:766-771.