
Síndrome de Sjögren primario. Estudio de una población de pacientes del Hospital Universitario de Caracas, Venezuela.

Isora Artas¹, Omaira E. Camejo², Adriana Calebotta²
y Martín A. Rodríguez¹.

¹Centro Nacional de Enfermedades Reumáticas, Servicio
de Reumatología, Hospital Universitario de Caracas,

²Servicio de Dermatología, Cátedra de Dermatología, Escuela
de Medicina "Luis Razetti", Facultad de Medicina, Universidad Central
de Venezuela, Caracas, Venezuela.

Palabras clave: Sjögren, xerostomía, xeroftalmía, pseudolinfoma,
glomerulitis.

Resumen. El síndrome de Sjögren primario, es una exocrinopatía autoinmune de etiología desconocida, caracterizada por un proceso inflamatorio crónico, predominantemente en las glándulas lacrimales y salivales. Cuando se asocia a otra entidad clínica de base autoinmune se denomina síndrome de Sjögren secundario. Hasta donde sabemos no hay información previa en Venezuela acerca de las características clínicas y evolutivas de la enfermedad en nuestro medio. El objetivo fundamental del presente trabajo es presentar los hallazgos clínicos y serológicos encontrados en una muestra de pacientes con diagnóstico de síndrome de Sjögren primario estudiada en el Hospital Universitario de Caracas, Venezuela. La clasificación diagnóstica se hizo mediante el sistema propuesto por Fox *et al.* Se estudio una muestra de 54 pacientes la cual mostró una clara prevalencia del sexo femenino (96%) y una edad promedio de inicio de la enfermedad de 42 años (rango 24 a 84). El compromiso articular fue la manifestación extraglandular más frecuente (87%), seguido del aumento de volumen de las glándulas parótidas (52%). El crecimiento parotídeo y las manifestaciones renales se presentaron con una frecuencia mayor a la reportada previamente en otras series. El crecimiento parotídeo recurrente y la linfadenopatía, vistas en el 52% y el 39% de los casos respectivamente, se han asociado con riesgo incrementado de linfoma en pacientes con síndrome de Sjögren primario. Estas diferencias sugieren un terreno genético y ambiental distinto, que pudiera estar modulando la expresión clínica de la enfermedad en nuestros

pacientes. Dentro de las enfermedades autoinmunes sistémicas el síndrome de Sjögren primario se considera una enfermedad relativamente benigna en su curso natural. Sin embargo la muerte de 6 casos durante un tiempo corto de seguimiento (promedio 2,7 años) en una muestra relativamente pequeña de pacientes, sugiere un patrón potencialmente más agresivo de la enfermedad en nuestro medio.

Primary Sjögren's syndrome. Study of the patient population from Hospital Universitario de Caracas, Venezuela.

Invest Clin 1998; 39(3): 199-212.

Key words: Sjögren, xerostomia, xerophthalmia, pseudolymphoma, glomerulitis.

Abstract. Sjögren's syndrome is an autoimmune exocrinopathy of unknown etiology. It is characterized by a chronic inflammatory process that leads to functional impairment and destruction of lachrymal and salivary glands. There is a primary and a secondary form of the disease; the latter accompanies a well defined connective tissue disease. As far as we know, there are no previous reports of primary Sjögren's syndrome in Venezuela. The main purpose of this study was to present the clinical findings and outcome of a population of patients diagnosed and followed in our hospital. A population of fifty-four patients predominantly females (96%) with a mean age of 42 (range 24 to 84) was studied. The presence of articular symptoms was the most common extraglandular manifestation (87%), followed by enlargement of parotid glands (52%). Parotid enlargement and renal disease were observed with a higher frequency than previously reported in the literature. Recurrent enlargement of parotid glands has been related to lymphoid malignant transformation in these patients. Our findings seem to suggest that the pattern of clinical expression of primary Sjögren's syndrome may be influenced by the genetic make-up of the population under study, and possibly by local environmental influences. Two of our cases developed pseudolymphoma, a transitional stage between the benign lymphoproliferation of primary Sjögren's syndrome and lymphoma. Furthermore, in this relatively small sample six patients have died during a short follow-up period, suggesting a potentially more aggressive course of the disease in our patients.

Recibido: 29-1-98. Aceptado: 25-5-98.

INTRODUCCIÓN

El síndrome de Sjögren (SS), es una exocrinopatía autoinmune de

etiología desconocida, caracterizada por un proceso inflamatorio crónico que puede conducir a un deterioro anatómico y funcional de las glán-

dulas exocrinas, especialmente de las glándulas lacrimales y salivales (1). La enfermedad puede acompañarse de diversas manifestaciones extraglandulares, debido a inflamación crónica en varios órganos y sistemas (2). El SS se puede presentar como una entidad clínica aislada o asociada a otra enfermedad reumática autoinmune, clasificándose como SS primario (SSP) o secundario respectivamente (3).

La enfermedad tiene una prevalencia mayor en el sexo femenino, predominando su aparición entre la cuarta y quinta décadas de la vida (4). Después de la artritis reumatoidea (AR), es la enfermedad reumática de base autoinmune más frecuente (3). Su espectro clínico es amplio, comprendiendo desde un cuadro clínico limitado a la presencia de manifestaciones glandulares, hasta un cuadro sistémico con severa disfunción en múltiples órganos (4).

Desde el punto de vista etiológico la enfermedad tiene un carácter multifactorial, estando implicados el terreno genético, como lo sugiere su asociación con el haplotipo HLA-DR3 (5), y factores ambientales, como la infección por ciertos agentes como el virus de Epstein Barr y el citomegalovirus, entre otros (6). Desde el punto de vista inmunológico la enfermedad se caracteriza por una respuesta humoral disregulada con presencia de hipergammaglobulinemia, aumento en la síntesis espontánea de inmunoglobulinas (Ig) y niveles elevados de complejos inmunes circulantes (7). Hay producción

aumentada de factor reumatoide (FR) (8), de anticuerpos antinucleares (ANA) y de los autoanticuerpos anti-SS-A y anti-SS-B (9-10). Patológicamente se caracteriza por una linfoproliferación benigna acentuada la cual en ocasiones, puede evolucionar a linfoma (11-12). El infiltrado linfocitario es predominantemente de células CD4⁺ (4). Se han descrito además alteraciones funcionales de las células CD8⁺ (13) y un predominio en la producción de interleucinas tipo Th1 (6).

Existen discrepancias en cuanto a la clasificación diagnóstica de los pacientes con SSP. Este hecho puede explicar las diferencias observadas en la frecuencia y tipo de manifestaciones clínicas descritas en las diferentes series reportadas en la literatura (3,14-16).

Hasta donde sabemos no existe información acerca de las características clínicas y evolutivas del SSP en Venezuela. El objetivo fundamental del presente trabajo fue presentar los hallazgos encontrados en una población de pacientes estudiada en nuestro hospital.

PACIENTES Y MÉTODOS

Se estudiaron 54 pacientes, en el Servicio de Reumatología del Hospital Universitario de Caracas. El diagnóstico se estableció en base a los criterios propuestos por Fox *et al* (Tabla I). De acuerdo a este sistema se considera un caso como SSP definitivo si reúne 4 criterios de clasificación y SSP probable si reúne 3 de los criterios (15).

TABLA I
CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE SSP EN NUESTRA POBLACIÓN DE PACIENTES(*)

CRITERIO	n	%
Queratoconjuntivitis	52	96
Test de Schirmer	45	83
Rosa de Bengala/Fluoresceína	27	52
Xerostomía	53	98
Biopsia de mucosa labial	52	96
< 2 focos inflamatorios	30	46
> 2 focos inflamatorios	23	44
Presencia de autoanticuerpos	53	98
FR	48	89
ANA	46	85
Anti-SS-A	20	37
Anti-SS-B	17	32
TOTAL PACIENTES	54	

(*) Se usaron los criterios de clasificación Fox et al (10).

Los datos clínicos y serológicos en cada paciente fueron obtenidos siguiendo un protocolo uniforme de datos, recolectados a partir de la historia clínica según el Sistema de Clasificación de Historias Médicas de la Asociación Americana de Reumatología (A.R.A.M.I.S.). Además de los datos necesarios para investigar los criterios de clasificación diagnóstica de Fox et al (15), se registró la presencia de manifestaciones extraglandulares y los hallazgos de laboratorio clínico, incluyendo hematología, perfil bioquímico general, examen de sedimento urinario y perfil inmunológico.

El FR se midió mediante el test de aglutinación de látex. Los ANA y los anticuerpos anti-ADN se investigaron por inmunofluorescencia indi-

recta con células Hep-2 y láminas fijadas con *Crithidia lucillae* respectivamente. La determinación de los anticuerpos anti-SS-A y anti-SS-B se hizo por contrainmuno-electroforesis y los anticuerpos anti-Sm y anti-RNP mediante inmunodifusión doble. Los niveles de C3 y C4 se midieron por inmunodifusión radial y las crioglobulinas por un método turbidimétrico (9).

Todos los pacientes fueron sometidos a una evaluación oftalmológica que incluía el test de Schirmer y adicionalmente el test de la fluoresceína o el test de la Rosa de Bengala, seguido de examen con lámpara de hendidura (17-19).

Igualmente en todos los pacientes se realizó una biopsia de la mucosa labial. La toma de la muestra

se hizo en mucosa de aspecto sano del labio inferior, mediante una incisión lineal entre la comisura y la línea media (20-23). El estudio histológico fue hecho en el Laboratorio de Dermatopatología del hospital por uno de los autores (O.C.). Los criterios de sialoadenitis linfocítica focal fueron establecidos de acuerdo al sistema de gradación de focos propuestos por Greenspan *et al* (20). Según este protocolo un foco se define por la presencia de un acino glandular rodeado por un infiltrado de 50 células inflamatorias en un arrea de 4 mm². Nosotros establecimos como criterio diagnóstico la presencia de al menos 1 foco inflamatorio, según lo sugerido por el Grupo Cooperativo Europeo (16).

De acuerdo al sistema propuesto por Fox *et al* se excluyeron aquellos pacientes quienes para el momento del estudio reunieran criterios diagnósticos suficientes de otra entidad autoinmune definida del tejido conectivo. También fueron excluidos los casos con sospecha o confirmación diagnóstica de procesos infecciosos crónicos, como la tuberculosis y las micosis profundas y aquellos pacientes con enfermedades linfoproliferativas malignas, sarcoidosis o con síndrome de inmunodeficiencia humana adquirida (1, 3, 24).

RESULTADOS

La población estuvo constituida por 52 pacientes del sexo femenino (96%) y 2 del sexo masculino (4%), con una edad promedio de 46 años

(rango 24-84). El período promedio de seguimiento fue 2,7 años (rango 1-15) y el intervalo prediagnóstico promedió 4,5 años (rango 0-25).

Clasificación diagnóstica

Cuarenta y ocho pacientes (89%) reunieron los 4 criterios diagnósticos, siendo clasificados como SSP definitivo y 6 pacientes (11%) reunieron al menos 3 criterios, por lo que fueron clasificados como SSP probable. Todos los pacientes tenían evidencias de un trastorno autoinmune sistémico, documentado por la presencia de por lo menos un autoanticuerpo y por la demostración de uno o más focos inflamatorios en glándula salivar menor. La frecuencia de cada uno de los criterios diagnósticos se presenta en la Tabla I.

Manifestaciones extraglandulares

Como puede observarse en la Tabla II la manifestación extraglandular más frecuente fue el compromiso articular de predominio en esqueleto periférico (87%), definido por la presencia de artralgiyas y/o sinovitis. En 3 casos hubo compromiso clínico y radiológico de las articulaciones sacroilíacas. Uno de estos pacientes portaba el marcador HLA-B27 y dos tenían el FR positivo. Dos pacientes con SSP definitivo, desarrollaron afección poliarticular simétrica y aditiva, indistinguible clínicamente de la AR (Fig. 1a), con presencia de títulos persistentemente elevados de FR. Estos dos pacientes comenzaron su enfermedad con xerostomía y xeroftalmía acentuada previo al inicio de artritis y además

TABLA II
MANIFESTACIONES GLANDULARES Y EXTRAGLANDULARES EN PACIENTES
CON SSP

MANIFESTACIÓN CLÍNICA	n	%
Artritis	47	87
Aumento de volumen de la glándula parótida	28	52
Aumento de volumen de la glándula lacrimal	24	44
Linfadenopatía	21	38
Afección de piel	18	33
Afección pulmonar	16	30
Afección de tiroides	14	26
Aumento de volumen de la glándula submaxilar	13	24
Afección renal	11	20
Afección gastrointestinal	10	18
Afección neurológica	9	16
Miositis	7	12
TOTAL PACIENTES	54	

presentaron manifestaciones extraglandulares frecuentes en SSP y raras en AR, tales como vasculitis hipergammaglobulinémica (Fig. 1b), linfadenitis y aumento de volumen de parótidas. Uno de estos casos requirió reemplazo total de ambas cadenas. En ambos casos el cuadro articular estuvo precedido de las manifestaciones de SSP por varios años.

El aumento recurrente de tamaño de las glándulas parótidas se observó en 28 pacientes (52%), siendo bilateral 26 de estos casos. El aumento de volumen de las glándulas lacrimales y submaxilares se registró en 44% y 24% de los casos respectivamente. La presencia de crecimiento ganglionar se encontró en 21 pacientes (39%). Dos pacien-

tes presentaron un cuadro clínico sugestivo de pseudolinfoma, con linfadenopatía generalizada, hepatoesplenomegalia, hipergammaglobulinemia policlonal y altos títulos de FR. Uno de estos casos presentó un pseudotumor palpebral (Fig. 2a), caracterizado histológicamente por un intenso infiltrado inflamatorio, compuesto predominantemente por linfocitos, plasmocitos, histiocitos de aspecto bien diferenciado e inmunoblastos ocasionales de núcleo grande (Fig. 2b). Este paciente falleció a los 5 años del inicio de su enfermedad a causa de una tuberculosis miliar, identificándose la presencia del BK en el hígado, bazo y meninges. El otro paciente se encuentra vivo, con una enfermedad de 7 años de duración y actualmente sin eviden-



Fig. 1. Paciente femenino de 40 años mostrando sinovitis simétrica de interfalángicas proximales, metacarpofalángicas, atrofia de músculos interóseos dorsales (a) y eritema polimorfo en la pierna (b).



cia de linfadenopatía, ni de crecimiento de glándulas salivales.

La enfermedad pulmonar con patrón obstructivo o intersticial, documentada por una combinación de radiología de tórax, espirometría y prueba de difusión de monóxido de carbono estuvo presente en 16 pacientes (30%). Once pacientes mostraron un patrón restrictivo, 3 un patrón obstructivo y 2 un patrón mixto.

La afección cutánea se observó en el 33% de los casos. Diez pacientes desarrollaron lesiones vasculíticas tipo púrpura palpable, y otros dos úlceras en miembros inferiores debidas a vasculitis leucocitoclástica confirmada histológicamente. En 8 pacientes se presentó un rash cutáneo urticariforme; en 3 casos se observó el fenómeno de Raynaud y en

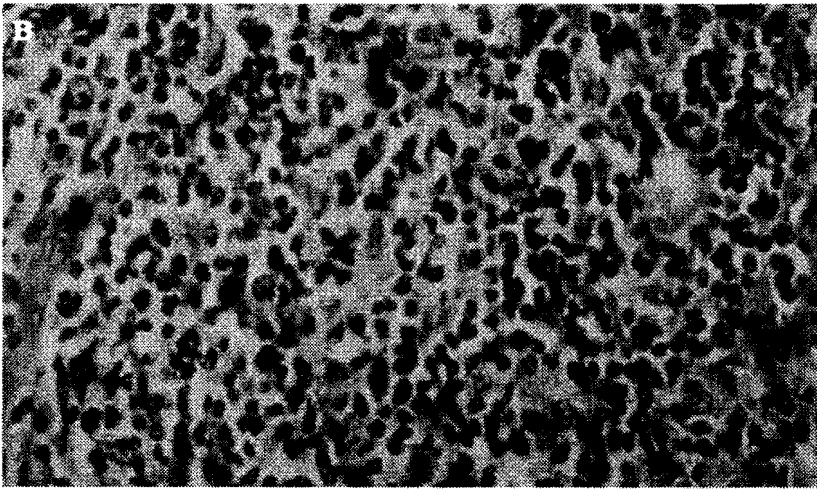


Fig. 2. Paciente con SSP y pseudolinfoma. Se muestra el pseudotumor palpebral y el aumento de volumen de la glándula parótida (a) y un corte histológico (40X) de la lesión en párpado mostrando la presencia de un infiltrado inflamatorio polimórfico con presencia de inmunoblastos de núcleo grande, cromatina laxa y nucleolo prominente (b).

uno eritema polimorfo. Diez pacientes mostraron aumento de volumen de la glándula tiroides y tres anticuerpos antitiroides. En 6 casos se desarrolló hipotiroidismo documentado por disminución de los niveles séricos de T4 y/o aumento de la hormona tirotrópica estimulante.

En 18% de los casos se registró compromiso gastrointestinal (Tabla II), 4 de estos pacientes presentaron gastritis atrófica, documentado con endoscopia digestiva superior y biopsia. En 9 de ellos se evidenció enfermedad hepática definida por la presencia de hepatomegalia clínica, alteración parenquimatosa glandular evidenciada por ecosonograma y/o elevación persistente de las transaminasas. En dos de estos casos se documentó histológicamente una hepatitis crónica activa con serología negativa para el virus de la hepatitis B o C. La esplenomegalia se encontró en 2 pacientes. Un paciente presentó un cuadro de pancreatitis aguda asociado a litiasis coledociana.

La afección renal se documentó por alteraciones en el sedimento urinario, depuración de creatinina, cuantificación de proteinuria en 24 horas o por biopsia renal en 11 pacientes (20%). En 8 pacientes se presentó un cuadro de glomerulitis, con alteraciones típicas del sedimento urinario y niveles elevados de proteinuria. Un paciente presentó una combinación de compromiso glomerular e intersticial documentado por estudio histológico. Se practicó biopsia renal en 5 casos, observándose una lesión histológica tipo

membranoproliferativa en 4 pacientes y proliferativa difusa en 1. Dos pacientes tenían compromiso túbulo-intersticial confirmado histológicamente por la presencia de un infiltrado inflamatorio intersticial y de atrofia tubular; un paciente presentó una combinación de compromiso glomerular e intersticial documentado por estudio histológico.

Nueve pacientes (16%) presentaron manifestaciones neurológicas variables. Seis pacientes presentaron neuropatía periférica, caracterizada por déficit sensitivo (n= 1), motor (n=2) o mixto (n= 3) documentado mediante electromiografía. En tres pacientes se observó cefalea de características orgánicas (n=1), convulsiones (n=1) en ausencia de alteraciones metabólicas y/o infecciosas y lesiones vasculíticas multifocales en tallo y cerebelo (n=1), evidenciado por tomografía axial computarizada.

Hallazgos de laboratorio

Se observó leucopenia (definida como un conteo $< 4.000/\text{mm}^3$ en por lo menos 2 determinaciones) en 13 pacientes (24%) y plaquetopenia (definida como un conteo $< 100.000/\text{mm}^3$ en por lo menos 2 determinaciones) en 17 casos (33%). La anemia (definida como un valor de Hb $< 12 \text{ g/dl}$) se observó en 25 pacientes (44%); un caso presentó anemia hemolítica autoinmune, con reticulocitosis y prueba de Coombs directa positiva. Ninguno de estos pacientes recibían drogas potencialmente inductoras de estas manifestaciones.

TABLA III
AUTOANTICUERPOS EN PACIENTES CON SSP

AUTOANTICUERPO	n	%
FR	48	89
ANA	46	85
Crioglobulinas*	12	46
Anti-SS-A	20	37
Anti-SS-B	17	31
Anti-ADN	4	7
Anti-RNP	3	6
Anti-Sm	2	4
TOTAL PACIENTES	54	

* Sólo se examinó la presencia de crioglobulinas en 26 pacientes.

Las anormalidades inmunoserológicas más frecuentes fueron la presencia de FR y ANA (Tabla III). Los anticuerpos anti-ADN se observaron a títulos bajos y de manera no persistente en 4 pacientes; uno de ellos presentó además crioglobulinemia, hipocomplementemia y alteraciones en el sedimento urinario, con función renal estable durante un período de seguimiento de tres años. Este grupo de pacientes tenían altos títulos séricos de gammaglobulinas, con un patrón policlonal.

Evolución

Dos casos evolucionaron hacia una enfermedad poliarticular inflamatoria erosiva con altos títulos de FR, clínicamente indistinguible de la AR. Dos pacientes presentaron amaurosis total debido a queratopatía en banda y a panoftalmítis respectivamente.

Seis pacientes fallecieron durante el período de seguimiento, 2

por neumonía bacteriana, documentándose estafilococo coagulasa positivo en uno de ellos. Este paciente había presentado cuadros previos de neumonía bacteriana, celulitis y artritis séptica. Otro paciente falleció debido a cardiopatía isquémica aguda. Uno de los dos pacientes con pseudolinfoma falleció por una TBC miliar. En dos pacientes se desconoce la causa, porque la muerte ocurrió fuera de nuestro hospital.

En la actualidad 19 pacientes están siendo seguidos regularmente en nuestro centro. Su evolución se ha caracterizado por xerostomía y xeroftalmía persistente y un curso recurrente de las manifestaciones articulares y del aumento de volumen de las glándulas salivales mayores.

DISCUSIÓN

En este estudio se describen las características clínicas y seroló-

gicas en una población de 54 pacientes con diagnóstico de SSP, evaluados en el servicio de Reumatología del Hospital Universitario de Caracas. Hasta donde sabemos esta es la primera serie de casos con esta enfermedad publicada en nuestro país.

La xerostomía y xeroftalmía son síntomas frecuentes en la población general. Entre sus causas están la edad avanzada y la administración de ciertos medicamentos con efecto anticolinérgico (25, 26). En un estudio reciente en Caracas, en una población de sujetos aparentemente sanos que acudían a una consulta odontológica preventiva o que estaban recluidos en una unidad geriátrica, se encontró una prevalencia general de xerostomía de 16,6%, con una mayor frecuencia en los sujetos mayores de 60 años. Ninguno de estos casos presentó evidencias serológicas de enfermedad autoinmune subyacente (27). Por esa razón nosotros utilizamos los criterios de clasificación diagnóstica de Fox *et al* (15), los cuales nos permiten establecer con mayor certeza que la xerostomía y la xeroftalmía tienen una base autoinmune. Este sistema difiere del propuesto por el Grupo Cooperativo Europeo (16), en el cual el diagnóstico puede establecerse aún en ausencia de evidencias histológicas de inflamación glandular y de autoanticuerpos, lo que aumenta la sensibilidad pero a expensas de la especificidad. Se estima que sólo el 15% de los pacientes clasificados según el sistema del Grupo Cooperativo Europeo corresponderían a un

SSP definitivo según los criterios de Fox (15).

Nosotros confirmamos una mayor prevalencia de la enfermedad en el sexo femenino y en pacientes en la quinta década de la vida (7).

La manifestación extraglandular más frecuente fue el compromiso articular (87%), coincidiendo con la serie de Castro-Poltronieri y Alarcón-Segovia (14). Estos autores describieron un espectro de afección articular similar al nuestro, con dos casos también indistinguibles de la AR.

Nosotros observamos una mayor frecuencia de aumento de volumen de las glándulas parótidas (52%) respecto a lo reportado en otras series (1,7). Este hallazgo y la linfadenopatía vista en el 39% de nuestros casos ha sido asociado con el desarrollo de enfermedades linfoproliferativas malignas (24). Dos de nuestros casos desarrollaron un pseudolinfoma.

La afección glomerular se considera rara en el SSP, sin embargo Fox reportó en su serie la presencia de glomerulitis asociada a hipocomplementemia y a complejos inmunes circulantes, en ausencia de anticuerpos anti-ADN (1). Tres de nuestros casos con evidencias histológicas de glomerulitis mostraron estos autoanticuerpos a títulos bajos y en forma no persistente. Estos pacientes tenían una marcada hiper-gammaglobulinemia, lo cual aumenta la posibilidad de falsos positivos para anticuerpos anti-ADN. Ningún caso ha evolucionado hacia la insuficiencia renal crónica durante un

período de seguimiento variable entre 3 - 15 años, a pesar de no haber recibido tratamiento inmunosupresor. El compromiso túbulo-intersticial es la afección renal más frecuente en esta enfermedad (28), con una frecuencia aproximada de hasta un 6% (14). Es posible que nuestros pacientes tuvieran una prevalencia relativamente mayor de afección túbulo-intersticial, sin embargo no se practicaron pruebas de acidificación tubular, por lo que no se pudo establecer en forma objetiva la posible existencia de acidosis metabólica por compromiso intersticial.

Según el criterio histológico de Fox *et al*, que requiere por lo menos dos focos inflamatorios por mm^2 , sólo el 44% de nuestros pacientes mostraron sialoadenitis linfocítica focal. Utilizando el criterio diagnóstico del Grupo Colaborativo Europeo (16), que requiere la presencia de por lo menos 1 foco inflamatorio, la frecuencia en nuestra serie llega a un 90%. En vista de la poca sensibilidad de los criterios histológicos de Fox *et al*, Hedfors *et al* (29) han propuesto un sistema de evaluación inmunohistoquímica del tejido glandular, para mejorar la eficacia de este procedimiento diagnóstico. Nosotros pensamos que el reducir el número de focos inflamatorios a 1 puede mejorar la sensibilidad de los criterios de Fox sin afectar su especificidad.

En resumen, nuestra población de pacientes presentó una amplia variedad de manifestaciones extraglandulares, destacando la frecuencia de aumento de volumen parotí-

deo y de lesión glomerular mayor a la reportada en otras series. Estos hallazgos sugieren la existencia de un terreno genético y de factores ambientales propios que pueden estar modulando la expresión clínica de la enfermedad en nuestro medio. El riesgo aumentado de linfoma en pacientes con crecimiento parotídeo recurrente y linfadenopatía, obliga a una monitorización más estrecha de nuestros pacientes con SSP, debido que esta complicación se puede presentar hasta más de dos décadas después del inicio de la enfermedad. La muerte de seis casos en esta muestra relativamente pequeña de pacientes podría sugerir un patrón más agresivo de la enfermedad en nuestro medio.

AGRADECIMIENTOS

Al Servicio de Reumatología del Hospital Universitario de Caracas, a los colegas que prestaron su colaboración en la referencia de los casos y al personal del laboratorio por su valiosa contribución en el diagnóstico de los pacientes. Financiado por proyecto CONICIT G-97000808.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. FOX R., HOWELL F., BONE R.: Primary Sjögren's syndrome: Clinical and immunopathologic features. *Sem Arthritis Rheum* 1984; 14 (2): 77 - 104.
2. ALEXANDER E.: Central nervous system disease in Sjögren's syndrome. *New insights into immunopathogenesis.* *Rheum*

- Dis Clin N A 1992; 18(3): 637 - 672.
3. KRUIZE A., HENE R., VAN DER HEIDE A., BODEUTSCH C., DE WILDE P., VAN BIJSTERVELD P., DE JONG J., FELTKAMP T., KATER L., BIJLSMA J. : Long - term followup of patients with Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum* 39:2. 297 - 303, 1996.
 4. PRICE E., VENABLES P.: The etiopathogenesis of Sjögren's syndrome. *Sem Arthritis Rheum* 25:2. 117 - 133, 1995.
 5. MOUTSOPOULOS H., MANN D., JOHNSON A., CHUSED T.: Genetic differences between primary and secondary sicca syndrome. *N Engl J Med* 1979; 301(14):761-763, 1979.
 6. FOX R.: Epidemiology, pathogenesis, animal models, and treatment of Sjögren's syndrome. *Current Opin Rheum* 1994, 6:501-508.
 7. PEASE C. A., SHATTLES W., CHARLES P., VENABLES P., MAINI R.: Clinical, serological, and HLA phenotype subsets in Sjögren's syndrome. *Clin Exp Rheumatol* 1989, 7:185-190..
 8. RODRIGUEZ M. A., BAROJA M. L., LEON - PONTE M., ABADI I.: Abnormal immunoglobulin and rheumatoid factor synthesis by blood lymphocytes in patients with primary Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum* 29: 12. 1446 - 1455, 1986.
 9. CHAN E., ANDRADE L.: Antinuclear antibodies in Sjögren's syndrome. *Rheum Dis Clin N A* 1992; 8(3):551-570.
 10. MARTINEZ-LAVIN M., VAUGHAN J., TAN E.: Autoantibodies and the spectrum of Sjögren's syndrome. *Ann Int Med* 1979; 91:185-190.
 11. FOX R., KANG H.: Pathogenesis of Sjögren's syndrome. *Rheum Dis Clin N A* 1992; 18(3):517-538.
 12. KASSAN S., THOMAS T., MOUTSOPOULOS H., HOOVER R., KIMBERLY R., BUDMAN D., COSTA J., DECKER J., CHUSED T.: Increased risk of lymphoma in sicca syndrome. *Ann Int Med* 1978; 89: 888-892.
 13. REVEILLE J., ARNETT F.: The immunogenetics of Sjögren's syndrome. *Rheum Dis Clin N A* 1992; 18(3):539-550.
 14. CASTRO-POLTRONIERI A., ALARCÓN-SEGOVIA D.: Articular manifestations of primary Sjögren's syndrome. *J Rheumatol* 1983; 10(3):485-488.
 15. FOX R., ROBINSON CH. A., CURD J. G.: Sjögren's syndrome. Proposed criteria for classification. *Arthritis Rheum* 1986; 5:577-585.
 16. VITALI C., BOMBARDIER S., MOUTSOPOULOS H., BALESTRIERI G., *et al.*: Preliminary criteria for the classification of Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum* 1993; 36(3):340-347.
 17. FRIEDLAENDER M. : Ocular manifestations of Sjögren's syndrome: Keratoconjunctivitis

- sicca. *Rheum Dis Clin N A* 1992; 18(3):591-608.
18. PASCHIDE-C. C.A., KITSIOS G., KARAKOSTAS K. X., MOUTSOPOULOS. H. M.: Evaluation of tear break-up time, Schirmer's-I test and Rose bengal staining as confirmatory tests for keratoconjunctivitis. *Clin Exp Rheumatol* 1989; 7: 155-157.
 19. PRAUSE J. U.: Clinical ophthalmological tests for the diagnosis of keratoconjunctivitis sicca. *Clin Exp Rheumatol* 1989; 7:141-144.
 20. GREENSPAN J. S., DANIELS T., TALAL N., SYLVESTER R.A.: The histopathology of Sjögren's syndrome in labial salivary gland biopsies. *Oral Surg* 1974; 37: 875-885.
 21. KONTTINEN Y. T., SEGERBERG- KONTTINEN M., SZÖCSIK K., GUSEVA N., MALMSTRÖM M., TUOMINEN S.: Oral parameters for the diagnosis of Sjögren's syndrome. *Clin Exp Rheumatol* 1989; 7:159-162.
 22. SCHMID U., LENNERT K., GLOOR F.: Immunosaladenitis (Sjögren's syndrome) and lymphoproliferation. *Clin Exp Rheum* 1989; 7:175-180.
 23. SCULLY C.: Oral parameters in the diagnosis of Sjögren's syndrome. *Clin Exp Rheum* 1989; 7:113-117.
 24. MOUTSOPOULOS H., TZIOUFAS A., TALAL N.: Sjögren's syndrome: A model to study autoimmunity and lymphoid malignancy. *Molecular Autoimmunity*. 16: p. 319. Academic Press Ltd . 1991.
 25. DANIELS T.E., WHITCHER J. P.: Association of patterns of labial salivary gland inflammation with keratoconjunctivitis sicca. Analysis of 618 patients with suspected Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum* 1994; 37(6): 869-877.
 26. DANIELS T.E.: Labial salivary gland biopsy in Sjögren's syndrome. Assessment as a diagnostic criterion in 362 suspected cases. *Arthritis Rheum* 1984; 27(2):148-154.
 27. GARRONI P.E.: Xerostomía en dos centros de salud del area metropolitana de Caracas. Tesis Especial de Grado. Postgrado de Estomatología Integral del Adulto. Facultad de Odontología. Universidad Santa María. Caracas 1996.
 28. SHIOZAWA S., SHIOZAWA K., SHIMIZU S., NAKADA M. , IS-OBE T., FUJITA T.: Clinical studies of renal disease in Sjögren's syndrome. *Ann Rheum. Dis* 1987; 46:768-772.
 29. HEDFORS E., LINDAHL G.: Studies on the specificity of the immunohistopathological changes of the salivary glands in Sjögren's syndrome. *Clin Exp Rheumatol* 1989; 7:163-165.