

SINDROME DE SJÖGREN REVISION DEL TEMA Y PRESENTACION DE UN CASO CON PARALISIS HIPOKALEMICA

José Francisco Díaz Coto*

RESUMEN

Se presenta el primer caso reportado en Costa Rica de una parálisis hipokalémica secundaria a una acidosis tubular renal en una paciente con un síndrome de Sjögren. Se trata de una mujer joven con un padecimiento crónico inespecífico, en mal estado general, con evidencia de un proceso autoinmune, en quien no se logró establecer un diagnóstico preciso, a pesar de haber sido sometida a diferentes procedimientos diagnósticos.

Posteriormente desarrolló un cuadro auto-limitado de debilidad muscular asociado a hipokalemia y acidosis tubular distal renal; se plantea entonces el diagnóstico de síndrome de Sjögren, el cual se confirma mediante los criterios de reconocimiento de la naturaleza del proceso aquí propuestos de: compromiso glandular exocrino, hiperactividad linfocítica B y compromiso orgánico específico. Estos criterios se han establecido con base en los nuevos conocimientos clínicos, inmunológicos y patológicos. (Rev. Cost. Cienc. Méd. 1990; 11(2): -).

INTRODUCCION

Henrik Sjögren reconoció en 1933 por primera vez la xeroftalmía y la xerostomía como manifestaciones locales del compro-

miso inflamatorio crónico glandular de una enfermedad sistémica (51). En 1965, Blonch simplificó el concepto de la enfermedad al definir el síndrome de Sjögren (SS) como una triada de xerostomía, xeroftalmía y enfermedad autoinmune (2), definición que ha sido aceptada ampliamente (39). Sin embargo, el concepto del SS se ha ampliado con la recolección de características clínicas adicionales y de múltiples anomalías inmunológicas (24, 33, 60). Algunos autores han postulado que el SS puede representar la enfermedad del tejido conectivo más común, pero debido a la concepción errónea que se tiene de éste y a la falta de un método diagnóstico confiable y seguro, no se diagnostica con la frecuencia real (1, 52).

Con la presentación del siguiente caso clínico se pretende definir, con base en los nuevos conocimientos patológicos, inmunológicos y clínicos, el síndrome de Sjögren y establecer los criterios diagnósticos; demostrar la utilidad y valor de la biopsia de labio como método diagnóstico del SS y reportar el primer caso registrado en Costa Rica de parálisis hipokalémica como una complicación del síndrome de Sjögren.

REPORTE DEL CASO

Una paciente femenina de 31 años ingresó por un cuadro de seis meses de evolución, con pérdida de peso (30 libras en tres meses), astenia, adinamia, malestar general, debilidad generalizada y sensación

* Servicio de Reumatología, Hospital México. CCSS.

febril sin predominio horario. Al examen físico, aparte de palidez y de impresionar como crónicamente enferma, no se detectaron otras anormalidades. Los hallazgos de laboratorio mostraron una hemoglobina de 9 g/dl, un hematocrito de 27 por ciento, el conteo de leucocitos normal con un diferencial normal, creatinina: 1,1 mg/dl, nitrógeno ureico: 12 mg/dl, sodio: 130 mEq/L, potasio: 3 mEq/L: proteínas totales: 8,5 gr/dl, albúmina: 3,5 gr/dl, globulina: 5 gr/dl, electroforesis de proteínas: banda policlonal en la fracción de las gamaglobulinas, factor reumatoide: 1:320, anticuerpos antinucleares: 1:64, fosfatasa alcalina: 68 UI/L, bilirrubina total: 1,6 mg/dl, bilirrubina directa: 0,3 mg/dl, general de orina: pH: 8, indicios de proteínas, lo demás negativo, el examen coproparasitológico negativo. La radiografía de tórax fue normal. El ultrasonido de abdomen mostró nefromegalia bilateral, corteza renal anormalmente ecogénica y aumento en su espesor, altamente sugestivo de nefropatía médica difusa, los sistemas colectores sin dilatación ni ecoopacidades, la vejiga sin alteraciones, el hígado, bazo y vesícula biliar de aspecto normal. La gastroscopía fue normal. En la médula ósea se detectó una celularidad disminuida, con la serie megacariocítica normal, con acúmulos de plaquetas. La maduración era normoblástica; no se observaron células metastásicas. La hemosiderina estaba aumentada. En el pielograma intravenoso se observó que la silueta renal derecha medía 13,9 cm de diámetro mayor y la izquierda 13,5 cm. Había buena concentración y buena eliminación de ambos riñones. La biopsia renal mostró que los fragmentos estaban constituidos por túbulos medulares, con moderada esclerosis y fibrosis intersticial. La tinción para material amiloide fue negativa. El examen de colon por enema fue normal. Durante su internamiento de un mes, en los últimos días la paciente cursó asintomática, por lo que se egresó para completar los estudios en forma ambulatoria. Continuó en condiciones similares a las de su egreso hasta tres meses des-

pués, cuando consultó por debilidad muscular importante generalizada, que le imposibilitaba la deambulacion, asociada a malestar generalizado, aquejando al interrogatorio dirigido sequedad de la boca, dificultad para la deglucion de alimentos secos, negando todo tipo de sintomatología ocular. Al examen físico la paciente lucía adelgazada, en mal estado general con fascies de enfermedad crónica, adenopatías inflamatorias de menos de 1 cm de diámetro en cuello y axilas. Fuerza muscular de la cintura escapular y pélvica de 3/5 y en los músculos distales 5/5. En esta ocasión los exámenes de laboratorio mostraron una hemoglobina de 11,4 g/dl, un hematocrito de 34%, el recuento de leucocitos con un diferencial normal. creatinina: 1, 5 mg/dl, nitrógeno ureico: 13 mg/dl, sodio: 143 mEq/L, potasio: 2,2 mEq/L, cloruro: 109 mEq/L, bicarbonato: 11,4 mEq/L, proteínas totales: 7,6 gr/dl, albúmina: 4,4 gr/dl, globulina: 3,2 gr/dl, fosfatasa alcalina: 55 UI/L, SGOT: 139 UI/L, aldolasa: 43 UI/L, CPK: 1400 UI/L, gases arteriales: pH: 7,31, P02: 91,2 mmHg, PCO2: 33 mmHg, orina: pH: 7.5, proteínas indicios, el resto negativo. No hubo acidificación de la orina después de una carga con cloruro de amonio de 100 mg/Kg de peso. Test de Shirmer: más de 15 mm/5 mm en forma bilateral, gamagrafía de las glándulas salivales con Tc 99: hipocaptación a niveles de las glándulas salivales compatible con un proceso inflamatorio de éstas. Biopsia de la mucosa labial:

el epitelio escamoso está conservado: hay dos grupos de acinos, mucosos y serosos; en ambos hay un infiltrado inflamatorio crónico linfocitario multifocal y en uno de los grupos hay disminución de acinos y atrofia focal. Al quinto día de su internamiento, la paciente normalizó las enzimas musculares y presentó una mejoría de su problema de debilidad en forma espontánea. Su mejoría se hizo más evidente al ser tratada con solución de Sholl (citrate de sodio 98 g, ácido cítrico 140 g, en 1000 ml de agua), lo que se relacionó con la mejoría del potasio sérico.

COMENTARIO

Blonch, en 1965, definió en su artículo al Síndrome de Sjögren (SS) como: "la tríada de queratoconjuntivitis seca (ojos secos), xerostomía (boca seca) y artritis reumatoide o enfermedad del tejido conectivo. Se consideran suficientes para el diagnóstico dos de los tres componentes principales (particularmente los dos primeros)" (2). Esta tríada clínica clásica se ha utilizado predominantemente como la base diagnóstica de SS en los últimos años (23, 35, 44). Sin embargo, no define los criterios de queratoconjuntivitis seca ni de xerostomía, sólo enumera una serie de métodos para detectar las alteraciones funcionales y estructurales de las glándulas lagrimales y salivales, lo que ha llevado a una gran discrepancia para establecer el diagnóstico del SS (17, 21, 29, 30, 44).

El término de queratoconjuntivitis seca fue introducido por H. Sjögren para denominar las lesiones de córnea y de conjuntiva tardías y características, debidas a la disminución o abolición de la secreción de las lágrimas (51). Las manifestaciones clínicas por la deficiencia lagrimal es muy variable y poco específica (16, 23).

El método idóneo para establecer el compromiso lagrimal sería el estudio histológico; sin embargo, por problemas técnicos y por los riesgos inherentes del procedimiento, no se justifica su realización (45). Por lo tanto, la demostración del compromiso lagrimal es indirecto, a través de la determinación de la deficiencia cuantitativa o cualitativa lagrimal y de las secuelas debidas a esta deficiencia. La valoración cualitativa lagrimal es la determinación de las principales proteínas lagrimales por inmunodifusión (27). Es un método diagnóstico sensible (28), pero su realización requiere de facilidades técnicas de costo elevado, lo que limita su disponibilidad. La determinación de la deficiencia cuantitativa lagrimal se establece clásicamente con la prueba de Shirmer. La prueba de Shirmer mide la respuesta lagrimal a un estímulo, por lo que logra distinguir solamente aque-

llos casos severos (28). Además, los resultados varían considerablemente, y dependen en parte de la temperatura y humedad ambiental y de la hidratación del paciente (23). Las secuelas de la deficiencia lagrimal se detectan con los métodos de la tinción con Rosa de Bengala al 1% y/o con la visualización posterior con la lámpara de hendidura. Los pacientes con queratoconjuntivitis seca presentan el patrón característico de lesiones puntiformes, finas, interpalpebrales, que se extienden de la conjuntiva nasal a la temporal, comprometiendo la córnea y respetando aquellas áreas normalmente cubiertas por los párpados (2,16,23).

La xerostomía es la manifestación más común del compromiso de las glándulas salivales. Sin embargo, no es adecuada como criterio diagnóstico por ser una molestia subjetiva difícil de valorar y cuantificar objetivamente (11, 12, 13) y por ser causada por muchas otras condiciones (Cuadro 1). Con el fin de objetivar el compromiso de las glándulas salivales en el SS, se han introducido los siguientes métodos: la sialometría, la sialografía, la gamagrafía y la biopsia de las glándulas salivales menores. Puede medirse la secreción salival, pero muestra amplias variaciones con la edad y el sexo y es alterada tanto por diferentes drogas, como por la ansiedad (10). La gamagrafía valora la funcionalidad glandular salival. En los pacientes con SS se aprecia una disminución en la captación y en la eliminación del medio radioactivo por parte de las glándulas salivales. Aunque estos cambios se correlacionan con los hallazgos histológicos de las glándulas salivales, su especificidad es inadecuada para ser usada como criterio diagnóstico en el SS (11,14). Al examen histológico de las glándulas salivales mayores, el infiltrado linfocítico no es una evidencia indiscutible del compromiso glandular por el SS, ya que se observan infiltrados linfocíticos de intensidad variable en los pacientes sin dicho síndrome (7, 44, 61). Además, el procedimiento de una biopsia de las glándulas salivales mayores

tiene el riesgo potencial de lesionar el nervio facial, de producir una fístula o de dejar cicatriz (13). Por lo anterior, no se utiliza como método diagnóstico en el SS (45). La biopsia de las glándulas salivales menores fue introducida como procedimiento diagnóstico en 1966 (3). Chisholm y Mason clasificaron los diferentes grados de infiltración linfocítica encontrados en las muestras de las glándulas salivales menores de pacientes con diferentes enfermedades reumatológicas. Encontraron que más de un foco linfocítico (acúmulo de por lo menos 50 células) por un área de 4 mm se observa solamente en pacientes con SS (6). En 1975, Daniels introdujo como criterio diagnóstico el compromiso glandular salival a la sialadenitis focal de las glándulas salivales menores, según el método cuantitativo de Chisholm y Mason (10). Otros métodos cuantitativos de la infiltración linfocítica introducidos (18, 58). no demuestran mayor diferencia al compararlos con el método clásico mencionado (13, 45). El infiltrado linfocítico focal de las glándulas salivales menores, a pesar de no ser patognomónico del SS (17, 26), es el criterio diagnóstico más específico del compromiso glandular salival del síndrome (13, 31, 38, 45, 61). Los hallazgos inmunohistológicos de las glándulas salivales de los pacientes con SS muestran una expresión aberrante de los productos de los genes de los complejos mayores de histocompatibilidad tipo II sobre la superficie celular del epitelio glandular (9). Esta expresión aberrante parece ser el factor inicial desencadenante del siguiente proceso inmunológico: la activación de los linfocitos T facilitadores, liberación del interferón, activación local de linfocitos B (24, 56). La hiperactividad linfocítica B depende de factores genéticos; los individuos con los genes de histocompatibilidad DR3, DQ1, DQ2 y DRw52 son susceptibles de desarrollar hipergamaglobulinemia con formación de anticuerpos, particularmente anti Ro y anti La (20, 34). Estos anticuerpos se relacionan cuantitativamente con diferentes manifestaciones clínicas del síndrome

(19, 25, 40). Con base en los hallazgos genéticos, histológicos e inmunológicos descritos, Pittsley en 1979 define al SS como una "exocrinopatía autoinmune" distinta de las otras enfermedades del tejido conectivo, pero relacionada con ellas (38). El infiltrado linfocítico no se limita exclusivamente a las glándulas exocrinas. Se ha encontrado a nivel de hígado, pulmón, piel, sistema nervioso, riñón y músculo. El grado de infiltrado define si el compromiso tiene significado clínico o no. Se describe incluso el compromiso orgánico en forma latente. Se desconoce; por lo tanto, la verdadera incidencia y magnitud del síndrome (57). Waldenström considera que el infiltrado linfocítico a nivel orgánico no puede ser considerado como una complicación "extraglandular", como son consideradas las complicaciones extraarticulares en la artritis reumatoide, sino como parte de un mismo proceso (60). De acuerdo con lo anterior, el SS se debe definir como un proceso linfoproliferativo autoinmune sistémico, que en forma particular afecta a las glándulas exocrinas y cuyas manifestaciones clínicas dependen del grado de infiltración y de la hiperactividad linfocítica B. Los criterios diagnósticos, que se relacionan mejor con esta definición, son la evidencia indiscutible del compromiso glandular exocrino asociado con hiperactividad linfocítica B y/o con un compromiso orgánico (Cuadro 2). Entonces, tanto en cuadros de hiperactividad serológica de causa desconocida, como en aquellos cuadros clínicos de posible origen autoinmune, se debe realizar como procedimiento de rutina, la biopsia de las glándulas salivales menores, aún en pacientes asintomáticos, ya que existe la posibilidad del compromiso glandular latente, que habitualmente retrasa y oscurece el diagnóstico definitivo.

Considerando los hallazgos histológicos de la mucosa labial de nuestra paciente, de una sialoadenitis crónica Grado IV de Chisholm asociado con la hiperactividad linfocítica B, caracterizada en nuestra paciente por una gamaglobulinemia policlonal, anticuerpos antinucleares positivos

y un factor reumatoide positivo, podemos establecer el diagnóstico de SS de acuerdo con los criterios descritos.

En 1979, Moutsopoulos introdujo los términos de SS primario y SS secundario, para definir lo que hasta ese momento se denominaba como el síndrome seco aislado y el SS asociado a diferentes enfermedades autoinmunes (36). El 90% de los asistentes al Primer Seminario Internacional del Síndrome de Sjögren aceptaron esta clasificación (39). Sin embargo, Fox (17) estableció los mismos criterios diagnósticos, tanto para el SS Primario (SSP) como para el SS Secundario (SSS). Su diferenciación se establece de acuerdo con los órganos comprometidos y a la forma de dicho compromiso. El determinar si se trata de un SSP o de un SSS dependerá de si se reúnen los criterios suficientes para poder establecer el diagnóstico de otra enfermedad del tejido conectivo (4, 30, 35, 36).

La acidosis que presentó nuestra paciente, caracterizada por bicarbonato plasmático inferior a 14 mEq/l con orinas persistente-mente alcalinas, ofrece evidencia suficiente para establecer el diagnóstico de una acidosis tubular renal distal (ATR), diagnóstico que se reafirma al no acidificarse la orina después de una carga con cloruro de amonio (41).

El compromiso renal de nuestra paciente, caracterizado por una ATR distal manifiesta sin proteinuria con un sedimento urinario normal y función renal normal, no es característico del lupus eritematoso sistémico (15, 32, 53). En el SS, el compromiso renal está bien documentado (8, 42, 47, 48). El compromiso renal se manifiesta como una disfunción tubular clínica o subclínica (46, 48, 49) en forma de ATR (55) o de trastornos en la concentración tubular (47). Por lo menos el 30% de los pacientes con SS presentan una ATR distal, ya sea en forma latente o manifiesta (55, 59). Menos comúnmente se presenta en forma de una ATR proximal (46). Por último, la disfunción tubular puede manifestarse como un defecto en los mecanismos de concentración en forma latente o manifiesta (47).

Una forma menos frecuente de compromiso renal es la glomerulonefritis por complejos inmunes (54). Los hallazgos histológicos principales de la ATR son: infiltrado linfocítico intersticial, atrofia tubular y fibrosis (15, 48, 49, 59). Por lo tanto la ATR distal que presenta nuestra paciente, asociada a una fibrosis tubular es una manifestación típica descrita en el SS (8, 15, 42, 47, 54).

En el SS se han descrito diversos patrones de compromiso músculo esquelético. Las miopatías inflamatorias, las cuales están bien documentadas en el SS, tienen un amplio espectro de presentación, desde una forma subclínica hasta una forma severa de debilidad muscular proximal, marcada elevación enzimática y cambios electromiográficos característicos de fibrilación, amplitud disminuida de los potenciales de acción y potenciales polifásicos, indistinguibles de la polimiositis clásica. En la histología de la biopsia muscular se presenta, en forma característica, un infiltrado de linfocitos y células plasmáticas, particularmente, alrededor de los pequeños vasos sanguíneos musculares (2, 43, 50). Este compromiso vascular podría relacionarse con las mialgias, que frecuentemente se presentan en pacientes con SS (57). Se ha descrito un caso aislado de miositis con cuerpos de inclusión (5), que se caracterizó por una debilidad muscular generalizada, lentamente progresiva y que al microscopio de luz mostró el hallazgo distintivo de fibras musculares con vacuolas, que contenían un material basófilo granular asociado con un infiltrado mononuclear, intersticial y perivascular y con fibras musculares necróticas y fagocitadas. Este caso se ha interpretado como un proceso infeccioso viral intercurrente en un paciente con un SS (22).

Con respecto a las miopatías no inflamatorias en el SS, han sido descritas dos formas. La primera fue el hallazgo de espacios quísticos redondeados u ovalados entre la parte miofibrilar del sarcoplasma o entre las fibras musculares. Estos microquistes se asemejan a los lipocitos encon-

trados alrededor del tejido muscular. Esta alteración fue el único hallazgo histológico común encontrado en las biopsias de pacientes con SS, con manifestaciones musculares o sin ellas. Denko et. al (14) consideraron que estos hallazgos podrían corresponder a un proceso degenerativo común en pacientes con este síndrome, sin ahondar en su origen y los atribuyeron a un problema metabólico o nutricional. Este hallazgo, sin embargo, no ha sido descrito por otros autores (22). La segunda forma de miopatía no inflamatoria descrita es la asociada con la ATR. En 1960, Owen (41) hizo la primera descripción detallada de la relación entre acidosis tubular renal, hipokalemia y parálisis muscular. En 1970, Shioji (47) reportó los primeros cuatro casos de parálisis periódica hipokalémica asociada a ATR en pacientes con SS. Hasta la fecha, se han reportado dos casos más de parálisis periódica hipokalémica secundaria a una ATR en pacientes con SS (8, 42). De los cuadros clínicos reportados, el compromiso muscular se podría caracterizar como una debilidad severa generalizada autolimitada con un carácter recidivante asociada a hipokalemia secundaria a una ATR distal. Con respecto a la asociación con elevación enzimática, cambios electromiográficos y cambios histológicos, no es posible hacer algún tipo de conjetura, ya que la documentación al respecto es inadecuada.

En esta paciente se establece el diagnóstico de una parálisis periódica hipokalémica secundaria a una acidosis tubular renal distal, en una paciente con un síndrome de Sjögren por presentar el siguiente cuadro clínico: debilidad muscular generalizada de instauración en horas, reversión espontánea en pocos días, asociada a elevación enzimática transitoria y a hipokalemia sin alteraciones a nivel histológico ni electromiográfico. Es este el séptimo caso reportado en la literatura mundial y el primer caso descrito tanto en Costa Rica como en Hispanoamérica.

Debemos concluir que basados en la definición clásica y en los métodos diagnósti-

cos habituales se subestima el diagnóstico del síndrome de Sjögren, aun en los casos que evidencian un proceso autoinmune. Al ser el síndrome de Sjögren una enfermedad sistémica con múltiples y diversas repercusiones, es preciso establecer en forma temprana y segura el diagnóstico. Hasta no conocer la causa de este síndrome, los criterios descritos son los más idóneos para el diagnóstico, de los cuales la biopsia de las glándulas salivales ocupa un papel predominante.

ABSTRACT

This is the first report of hypokalemic paralysis secondary to renal tubular acidosis in a patient with Sjögren's syndrome.

This 31 year old woman had a chronic non-specific and undiagnosed illness until she developed muscular weakness, hypokalemia and renal distal tubular acidosis; Sjögren's syndrome was proposed and later confirmed by other criteria: exocrine involvement, B-lymphocyte hyperactivity and specific organ involvement. These criteria have been established based upon recent clinical, immunological and pathological knowledge.

BIBLIOGRAFIA

1. Alexander, E.L.: Central nervous system manifestations of Primary Sjögren's syndrome: An overview. *Scand J Rheum* 1986; (suppl.) 61: 161-165.
2. Blonch, K.J.: Sjögren's Syndrome. *Medicine* (Baltimore) 1965; 44: 187-231.
3. Cifarelli, P.S.: Sjögren's Syndrome: A Case report with additional diagnostic aid. *Arch Intern Med.* 1966; 117: 429- 431.
4. Coll, J.: Prevalence of Sjögren's Syndrome in Autoimmune Diseases. *Ann Rheum Dis* 1987; 46: 286-289.
5. Chad, D.: Inclusion body myositis associated with Sjögren's Syndrome. *Arch Neurol* 1982; 39: 186-188.

6. Chisholm, D.M.: Labial salivary gland biopsy in Sjögren's Syndrome. *J Clin Pathol* 1968; 21: 656-660.
7. Chisholm, D.M.: Lymphocytic sialadenitis in the major and minor glands: A correlation in postmortem subjects. *J Clin Pathol* 1970; 23: 690-694.
8. Christensen, K.: Hypokalemic paralysis in Sjögren's Syndrome secondary to renal tubular acidosis. *Scand J Rheum* 1985; 14: 58-60.
9. Dalavanga, V.A.: Labial salivary gland immunopathology in Sjögren's syndrome. *Scand J Rheum (suppl.)* 1986; 61: 67-70.
10. Daniels, T.E.: The oral component of Sjögren's Syndrome. *Oral Surg* 1975; 39: 875-885.
11. Daniels, T.E.: An elevation of salivary scintigraphy in Sjögren's Syndrome. *Arthritis Rheum* 1979; 22: 809-814.
12. Daniels, T.E.: Labial salivary gland biopsy in Sjögren's Syndrome. *Arthritis Rheum* 1984; 27: 147-156.
13. Daniels, T.E.: Salivary histopathology in diagnosis of Sjögren's Syndrome. *Scand J Rheum (suppl.)* 1986; 61: 36-43.
14. Denko, Ch. W.: Myopathy in the Sicca Syndrome (Sjögren's Syndrome). *Am J Clin Pathol* 1969; 51: 631-637.
15. El Mallakh, R.S.: Long-term Low-dose glucocorticoid therapy associated with remission of overt renal tubular acidosis in Sjögren's Syndrome. *Am J Med* 1985; 79: 509-514.
16. Fox, R.I.: Primary Sjögren's Syndrome. *Semin Arthritis Rheum* 1984; 14: 77-105.
17. Fox, R.I.: Sjögren's Syndrome. *Arthritis Rheum* 1986; 29: 577-585.
18. Greenspan, J.S.: The histopathology of Sjögren's Syndrome in labial salivary gland biopsies. *Oral Surg* 1974; 37: 217-230.
19. Hansen, B.: Antibodies against SS-B/la and SS-A/Ro antigens in patients with primary Sjögren's Syndrome. *Scand J Rheum (suppl.)* 1986; 61: 93-97.
20. Harley, J.B.: Anti-Ro (SS-A) and Anti-La (SS-B) in patients with Sjögren's Syndrome. *Arthritis Rheum* 1986; 29: 196-205.
21. Homma, M.: Criteria for Sjögren's Syndrome in Japan. *Scand J Rheum (Suppl.)* 1986; 61: 17-18.
22. Isenberg, D.: Myositis in other connective tissue disorders. *Clin Rheum Dis* 1984; 10: 151.
23. Kassan, S.S.: Sjögren's Syndrome: An update and overview. *Am J Med* 1978; 64: 1037-1046.
24. Konttinen, Y.T.: Pathogenesis of Sjögren's syndrome. *Scand J Rheum (suppl.)* 1986; 61: 61-66.
25. Lee, L.A.: Anti-Ro (SSA) and Anti-La (SSB) antibodies in Lupus Erythematosus and in Sjögren's Syndrome. *Arch Dermatol* 1988; 124: 61-62.
26. Lindahl, G.: Focal lymphocytic infiltrates of salivary glands are not confined to Sjögren's syndrome. *Scand J Rheum (suppl.)* 61: 52-55.
27. Mackie I.A.: Diagnostic implications of tear protein profiles. *Br J Ophthalmol* 1984; 68: 321-323.
28. Mackie, I.A.: Confirmatory test for the dry eye of Sjögren's syndrome. *Scand J Rheum (suppl.)* 1986; 61: 220-223.
29. Manthorpe, R.: The Copenhagen criteria for Sjögren's syndrome. *Scand J Rheum (suppl.)* 1986; 61: 19.
30. Manthorpe, R.: Sjögren's syndrome: Comments on proposed criteria for classification. *Arthritis Rheum* 1987; 30: 954-956.
31. Martínez-Lavin, M.: Autoantibodies and the spectrum of Sjögren's syndrome. *Ann Intern Med* 1979; 91: 185-190.

32. Morris, R.C.: Impaired renal acidification in patients with Hypergammaglobulinemia. *Medicine* (Baltimore) 1967; 46: 57-69.
33. Moutsopoulos. H.M.: HLA-DR expression by labial salivary gland tissues in Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis* 1986; 45: 677.
34. Moutsopoulos, H.M.: Sjögren's syndrome: A human model of autoimmunity and malignicy. *Br J Rheumatol* 1988; 27: 253-257.
35. Moutsopoulos, H.M.: Sjögren's syndrome (Sicca Syndrome): Current events. *Ann Intern Med* 1980; 92: 212-226.
36. Moutsopoulos. H.M.: Differences in the clinical manifestations of Sicca syndrome in the presence and absence of rheumatoid arthritis. *Am J Med* 1979; 66: 733-736.
37. Petersen, J.K.: Xerostornia. *Scand J Rheum* (suppl.) 1986; 61: 185-189.
38. Pittsley, R.A.: Autoimmune exocrinopathy: A new definition of Sjögren's syndrome confirmed by labial salivary gland biopsy. *Arthritis Rheum* 1977; 21: 584.
39. Prause, J.V.: Definition and criteria for Sjögren's syndrome used by the contributors to the First International Seminar on Sjögren's syndrome 1986. *Scand J Rheum* (suppl.) 1986; 61: 17-19.
40. Provost, T.T.: The relationship between Anti-Ro (SS-A) antibody-positive Sjögren's syndrome and Anti-Ro (SS-A) antibody-positive lupus erythematosus. *Arch Dermatol* 1988 124: 63-71.
41. Quintanilla, A.P.: Renal tubular acidosis. *Postgrad Med* 1980; 67: 60.
42. Raskin, R.J.: Hypokalemic periodic paralysis in Sjögren's syndrome. *Arch Intern Med* 1981; 141: 1671-1673.
43. Ringel, S.P.: Sjögren's syndrome and Polymyositis or Dermatomyositis. *Arch Neurol* 1982; 39: 157-163.
44. Schodt, M.: Comparing diagnostic criteria for the salivary component of Sjögren's syndrome. *Scand J Rheum* (suppl.) 1986; 61: 44-46.
45. Segerberg-Kontinen, M.: Focus Score in the diagnosis of Sjögren's syndrome. *Scand J Rheum* (suppl.) 1986; 61: 47-51.
46. Sheam, M.A.: Latent renal tubular acidosis in Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis* 1968; 27: 27-32.
47. Shioji, R.: Sjögren's syndrome and renal tubular acidosis. *Am J Med* 1970; 48: 456-463.
48. Shiozawa, S.: Clinical studies of renal disease in Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis* 1987; 46: 768.
49. Siamopoulos, K.C.: Kidney involvement in Primary Sjögren's syndrome. *Scand J Rheum* (suppl.) 1986; 61: 156-159.
50. Silberberg. D.H.: Late-life myopathy occurring with Sjögren's syndrome. *Arch Neurol* 1962; 6: 20-30.
51. Sjögren, H.: Zur Kenntnis der Keratoconjunctivitis Sicca. *Acta Ophtal* Suppl II 1933; 11: 1-39.
52. Smith, D.L.: Sjögren's syndrome. *Postgrad Med* 1987; 82: 123-131.
53. Steinberg, A.D.: The coexistence of Sjögren's syndrome and Systemic Lupus Erythematosus. *Ann Intern Med* 1974; 74: 55-61.
54. Talal, N.: Renal tubular acidosis, glomerulonephritis and immunologic factors in Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum* 1968; 11: 774-786.
55. Talal, N.: Sjögren's syndrome., lymphoproliferation and renal tubular acidosis. *Ann Intern Med* 1971; 74: 633-634.
56. Talal, N.: Recent development in the immunology of Sjögren's syndrome (autoimmune Exocrinopathy) *Scand J Rheum* (suppl.) 1986; 61: 76-82.
57. Talal, N.: *Sjögren's syndrome: Clinical and immunological aspects*. Germany, Springer-Verlag Berlin Heidelberg. 1987. 61 -125.

58. Tarpley, T.M.: Minor salivary gland involvement in Sjögren's syndrome. *Oral Surg* 1974; 37: 64-74.
59. Tu, W.H.: Interstitial nephritis in Sjögren's syndrome. *Ann Intern Med* 1968; 69: 1163-1170.
60. Waldenstrom, J.: Hiperglobulinemic purpura, chronic sialoadenitis and the Sjögren's syndrome. *Scand J Rheum* (suppl.) 1986; 61: 139-141.
61. Wise, C.M.: Comparison of parotid and minor salivary gland biopsy specimens in the diagnosis of Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum* 1988; 31: 662-666.

CUADRO 1

CAUSAS DE XEROSTOMIA (37)

- I. APLASIA
- II. CONDICIONES LOCALES
 1. Procesos inflamatorios
 2. Cambios degenerativos
 3. Estados postquirúrgicos
- III. CONDICIONES GENERALES
 1. Anormalidades hematológicas
anemia sideroblástica, perniciosa
 2. Trastornos pancreáticos
pancreatitis, alcoholismo, diabetes mellitus
 3. Enfermedades hepáticas
 4. Alteraciones hormonales estado postmenopáusico
 5. Malnutrición
deficiencia proteica, hipovitaminosis
 6. Drogas
 - ~~neurolépticos~~
 - ~~sedantes~~
 - ~~antidepresivos~~
 - ~~antihipertensivos~~
 - ?? anticolinérgicos
 - ?? antihistamínicos
 - ?? diuréticos
 - ?? hipnóticos
 7. Los siguientes síndromes
 - ~~Síndrome de Mikulicz~~
 - ~~Síndrome de Heerfordt~~
 - ~~Síndrome de Sjögren~~

CUADRO 2

CRITERIOS DIAGNOSTICOS DEL SINDROME DE SJÖGREN

DIAGNOSTICO DEFINITIVO

?? Compromiso glandular exocrino, Sialoadenitis linfocítica focal Grado IV según la clasificación de Chisholm.

Asociado a:

A. Hiperactividad linfocítica B
Factor reumatoide positivo, o
Anticuerpos antinucleares positivos, o
Anticuerpos SS-A o SS-B positivos

o asociado a:

B. 1. Compromiso orgánico específico
Neumonitis intersticial linfocítica
Nefritis intersticial
Acidosis Tubular Renal
Púrpura hiperglobulinémica
Cirrosis Biliar Primaria

2. Enfermedad Autoinmune del Tejido Conectivo
Si se llega a reunir los criterios requeridos.

o asociado a A y B

DIAGNOSTICO PROBABLE

- I. Sialoadenitis linfocítica focal aislada
- II. Hiperactividad linfocítica B
Compromiso orgánico específico
Enfermedad autoinmune del tejido conectivo

Asociado a:

Un estado de xerostomía o xeroftalmía corroborado por alguno de los métodos disponibles.

En la presencia de una Hiperactividad linfocítica B de causa desconocida en los cuadros de compromiso orgánico de posible causa autoinmune es obligatoria la biopsia de las glándulas salivales menores.