

R.26.917

1053031

≤ TD T/42

**SÍNDROME DE SJÖGREN
INDUCIDO POR EXPOSICIÓN LABORAL
A SÍLICE**

(TESIS PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR)

Arturo Toral Peña

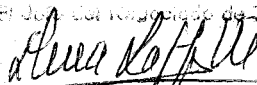
JULIO SÁNCHEZ ROMÁN, Doctor en Medicina y Cirugía, Profesor Asociado del Departamento de MEDICINA de la Universidad de Sevilla, Jefe de Sección del Servicio de Medicina Interna del Hospital Universitario Virgen del Rocío de Sevilla,

232

61

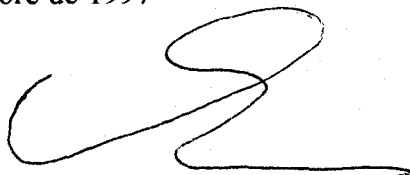
COMUNICA:

El Jefe del Departamento de Tesis.

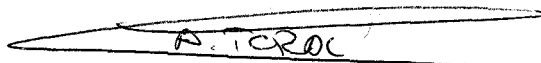


Que el Licenciado D. Arturo Toral Peña ha realizado el trabajo de investigación que lleva por título "SÍNDROME DE SJÖGREN INDUCIDO POR EXPOSICIÓN LABORAL A SÍLICE", bajo mi dirección y que, dicho trabajo, reúne las condiciones necesarias para ser leído y defendido como tesis para optar al grado de Doctor en Medicina y Cirugía.

Para que conste y a los efectos oportunos, expido la presente comunicación en Sevilla, a 22 de Septiembre de 1997



Fdo: Dr. Julio Sánchez Román
DIRECTOR DE LA TESIS



Fdo. Arturo Toral Peña
DOCTORANDO

INGEBORG WICHMANN SCHLIPF, Doctor en Medicina y Cirugía, Médico Adjunto del Servicio de Inmunología del Hospital Universitario Virgen del Rocío de Sevilla,

COMUNICA:

Que el Licenciado D. Arturo Toral Peña ha realizado el trabajo de investigación que lleva por título "SÍNDROME DE SJÖGREN INDUCIDO POR EXPOSICIÓN LABORAL A SÍLICE", bajo mi dirección y que, dicho trabajo, reúne las condiciones necesarias para ser leído y defendido como tesis para optar al grado de Doctor en Medicina y Cirugía.

Para que conste y a los efectos oportunos, expido la presente comunicación en Sevilla, a 22 de Septiembre de 1997

I. Wichmann.

Fdo: Dra. Ingeborg Wichmann Schlipf
DIRECTORA DE LA TESIS

Fdo: Arturo Toral Peña
DOCTORANDO

***A mi mujer,
por su inagotable paciencia***

AGRADECIMIENTO

Al Profesor Dr. Julio Sánchez Román, Profesor Asociado de la Universidad de Sevilla, Jefe de sección de Medicina Interna y responsable de la Unidad de Colagenosis del Hospital Universitario Virgen del Rocío de Sevilla, por haber dirigido esta tesis, su estrecha cooperación en los estudios clínicos y estadísticos, pero sobre todo por ser mi maestro.

A la Dra. Ingeborg Wichmann Schlipf, Médico Adjunto del servicio de Inmunología del Hospital Universitario Virgen del Rocío de Sevilla, por la dirección de esta tesis y asesoramiento en temas inmunológicos.

A la Dra. María Jesús del Castillo Palma, Médico Adjunto del Servicio de Medicina Interna por su colaboración en este trabajo.

A la Dra. Celia Ocaña Medina, Médico Adjunto del Servicio de Medicina Interna por su continuo apoyo y participación en el desarrollo de esta tesis.

Al Servicio de Medicina Interna del Hospital Universitario Virgen del Rocío, por la enseñanza recibida.

A todo el personal de la Unidad de Colagenosis que han hecho posible este trabajo.

ÍNDICE

I.- INTRODUCCIÓN.

1. Influencia de la sílice en las enfermedades autoinmunes.	2
2. Inmunotoxicología de la sílice.	3
3. Patogénesis.	6
4. Anomalías histológicas por exposición a sílice.	9
4.1 Respuesta celular aguda.	9
4.2 Respuesta celular crónica.	10
5. Anomalías inmunológicas por acción de la sílice	11
5.1 Sílice como adyuvante.	11
5.2 Efectos sobre la inmunidad humoral.	12
5.3 Efectos sobre la inmunidad celular.	14
5.4 Papel de las citocinas en la fibrosis.	15
6. Concepto de Síndrome de Sjögren.	16
7. Epidemiología del Síndrome de Sjögren.	19
8. Etiopatogénia del Síndrome de Sjögren.	19
8.1 Exámen microscópico de las glándulas salivares mayores.	20
8.2 Biopsia de las glándulas salivares menores.	20
8.3 Anticuerpos monoclonales.	21
8.4 Estudios inmunohistológicos.	22
8.5 Virus como posibles agentes etiológicos.	23
9. Clínica del Síndrome de Sjögren.	26
9.1. Síndrome de Sjögren primario.	26
9.1.1 Afección ocular.	27
9.1.2 Afección bucal.	27
9.1.3 Afección respiratoria.	28
9.1.4 Afección nefrourológica.	29
9.1.5 Afección vascular.	30

	Pag.
9.1.6 Afección neurológica.	30
9.1.7 Afección muscular.	31
9.1.8 Afección endocrina.	31
9.1.9 Afección cutanea.	31
9.1.10 Afección articular	33
9.1.11 Afección digestiva	33
9.1.12 Fenómeno de Raynaud.	35
9.1.13 Afección genital.	35
9.1.14 Alergia a fármacos.	36
9.2 Síndrome de Sjögren Secundario	36
10. Diagnóstico del Síndrome de Sjögren.	37
10.1 Introducción.	37
10.2 Criterios clínicos.	37
10.3 Test diagnósticos.	39
10.3.1 Estudio ocular.	39
10.3.2 Estudio de la xerostomía	41
10.4 Capilaroscopia en el Síndrome de Sjögren	44
10.4.1 Utilidad de la capilaroscopia.	44
10.5 Estrategia diagnóstica	46
11. Diagnóstico diferencial del Síndrome de Sjögren	47
11.1 Sarcoidosis.	48
11.2 Hepatitis C, infección VIH.	49
11.3 Otras	50
12. Datos de laboratorio en el Síndrome de Sjögren	50
12.1 Hemograma.	50
12.2 Proteína C reactiva.	52
12.3 Gammaglobulinas.	52
12.4 Crioglobulinas	52

	Pag.
12.5 Factor reumatoide	53
12.6 Autoanticuerpos	53
12.6.1 No organoespecíficos	54
12.6.2 Organoespecíficos	54
12.7 Antígenos HLA	55
12.8 β -2 Microglobulina	56
13. Evolución del Síndrome de Sjögren.	56
II.- OBJETIVOS DEL TRABAJO.	59
III.- MATERIAL Y MÉTODO.	61
1. Diseño general.	62
2. Anamnesis y exploración física.	62
3. Datos epidemiológicos.	62
4. Manifestaciones clínicas.	63
5. Exámenes complementarios.	64
5.1 Hemograma	64
5.2 Velocidad de sedimentación globular.	64
5.3 Análisis generales.	65
5.4 Proteínas totales.	65
5.5 Análisis elemental de orina.	65
5.6 Factor reumatoide. Proteína C reactiva	65
5.7 Complemento.	65
5.8 Crioglobulinas, criofibrinógeno, crioaglutininas.	65
5.9 Fermentos musculares.	66
5.10 Anticuerpos antinucleares.	66
5.11 Radiografías de torax.	66

	Pag.
5.12 Estudio funcional respiratorio.	66
5.13 Estudio de síndrome seco	67
5.13.1 Estudio oftalmológico.	67
5.13.2 Estudio de función salivar.	68
5.14 Estudio de motilidad esofágica.	70
5.15 Capilaroscopia del lecho ungueal.	71
6. Criterios de clasificación.	72
7. Estudio estadístico.	73
7.1 Estadística descriptiva.	73
7.2 Estadística inferencial.	74
IV.- RESULTADOS	75
1. Datos epidemiológicos.	76
2. Datos clínicos.	81
2.1 Manifestaciones cutaneas.	81
2.2 Fenómeno de Raynaud.	83
2.3 Afección del aparato locomotor.	83
2.4 Afección neurológica.	84
2.5 Afección digestiva.	85
2.6 Estudio radiológico baritado.	86
2.7 Esófagomanometría.	87
2.8 Estudio isotópico de esófago.	87
2.9 Afección ocular.	88
2.10 Afección salivar.	90
2.11 Afección cardiovascular.	91
2.12 Afección renal	91
2.13 Síntomas respiratorios.	92

	Pag.
2.14 Estudio radiográfico de torax.	93
2.15 Estudio funcional respiratorio.	93
2.16 Capilaroscopia del lecho ungueal	94
3. Datos de laboratorio.	95
3.1 Hemograma.	95
3.2 Bioquímica hepática y fermentos musculares.	97
3.3 Factor reumatoide y PCR	98
3.4 Complemento y gammaglobulinas	99
3.5 Crioproteínas	100
3.6 Anticuerpos antinucleares, ENA y anti-DNA.	101
V.- DISCUSIÓN.	104
VI.- CONCLUSIONES.	120
VII.- RESUMEN.	124
VIII.- BIBLIOGRAFÍA.	133

I. INTRODUCCIÓN

1.- INFLUENCIA DE LA SÍLICE EN LAS ENFERMEDADES AUTOINMUNES.

La etiopatogenia de las enfermedades autoinmunes es, en gran parte, desconocida. Sin embargo, tanto la observación clínica como estudios experimentales proporcionan datos que permiten reconocer la importancia de determinados factores, tanto endógenos como exógenos, en su aparición y desarrollo¹.

Desde principio de siglo, se publicó con cierta frecuencia, en individuos expuestos a sílice por razones profesionales, desarrollasen o no lesiones pulmonares silicóticas, la aparición de alteraciones cutáneas esclerodermiformes²⁻⁵. Posteriormente, en otras publicaciones se relacionó dicho agente con el desarrollo de rasgos propios de enfermedades autoinmunes distintas de la esclerodermia⁶⁻⁹.

En la Unidad de Colagenosis del Hospital Universitario Virgen del Rocío de Sevilla, hemos tenido la posibilidad de realizar un seguimiento, desde 1984, de sujetos expuestos a sílice, de forma masiva y prolongada, en una fábrica de detergente. Estos pacientes exhibían una gran variedad de manifestaciones clínicas¹⁰ y biológicas¹¹⁻¹³, propias de procesos autoinmunes; con claro predominio del componente esclerodermiforme pero con rasgos indudables de otras muchas conectivopatías¹⁴, frecuentemente indistinguibles de los cuadros clínicos equivalentes no relacionados con sílice. Hechos de particular relevancia fueron la falta de relación de la sintomatología con ninguna molécula codificada por el sistema HLA en concreto¹⁵ ni con el tiempo de exposición. El “período de incubación” de las manifestaciones sistémicas fue muy prolongado, de forma que, aun sin estar en contacto con sílice durante períodos superiores a doce años, la evolución de los pacientes ha sido extremadamente rica en manifestaciones clínicas

y biológicas.

Un aspecto muy importante dentro del espectro de manifestaciones autoinmunes de la exposición laboral a sílice es el desarrollo de un síndrome de Sjögren, posibilidad que sólo fue valorada de forma muy superficial en algún trabajo aislado² pero que nuestro grupo había valorado, siempre globalmente, en trabajos anteriores^{1, 8-11,16-22}.

2.- INMUNOTOXICOLOGÍA DE LA SÍLICE:

Se entiende como neumoconiosis la reacción fibrosa del pulmón consecutiva a la inhalación de partículas polvos de naturaleza muy variada. Desde 1866, año en que se demostró el papel patógeno del polvo de sílice, se dio el nombre de silicosis al grupo de neumoconiosis resultantes de la inhalación de partículas de cuarzo²³. Ejemplos de esto último son las neumoconiosis por partículas de sílice en el polvo, generado e inhalado durante las actividades mineras, o por las partículas de sílice mezclado en el polvo que inhalan los trabajadores de bentonita²⁴.

El dióxido de sílice se encuentra prácticamente en cualquier lugar de la corteza terrestre. Virtualmente cualquier trabajador de industria minera o de cantería correrá el riesgo de exposición a partículas de sílice inhaladas. Sin embargo, las consecuencias de esa exposición no son uniformes. En un cierto número de individuos no se descubren alteraciones clínicas ni morfológicas. En un segundo grupo se comprueban lesiones pulmonares, pero no síntomas clínicos de enfermedad. Un tercer grupo experimenta disnea al ejercicio con reducción de la capacidad pulmonar total. Estas diferencias dependen fundamentalmente de dos características de la exposición: la duración de la misma y la concentración de partículas respirables de sílice (<10µm).

Las diferencias en el poder fibrogénico entre las variedades de sílice cristalina se ha puesto en relación con la configuración geométrica específica. Un armazón tetraédrico de SiO_4 , enlazado con otros cuatro contiguos, de forma periódica o irregular y de modo que no compartan más de un átomo de oxígeno, es la forma más eficaz para producir silicosis. Esta información se deriva empíricamente de modelos animales. Todas las variantes de sílice que se han investigado (a excepción de la *estichovita*) pueden producir lesiones típicas de silicosis. La *estichovita* se caracteriza por una unidad octaédrica de SiO_6 con seis partes coordinadas mientras que las restantes variedades de sílice contenían unidades tetraédricas de SiO_4 ²⁵.

Mediante un estudio alemán acerca de 9.000 mineros de carbón seguidos durante un período de 7 años y con exposición variable pero documentada, se demostró que la frecuencia de lesiones pulmonares es función de la exposición acumulada a polvo (EAP), es decir, el producto de la concentración por la duración de la exposición. Cuando esta era inferior a 20.000 partículas (medidas por tindaloscopio), los cambios pulmonares radiográficos ocurrían en menos del 5% de los trabajadores. Con EAP entre 20.000 a 40.000, dicha frecuencia fue del 10%; con EAP de 40.000 a 60.000, el 20%; con EAP de 60.000 a 80.000 un 35% y, si era superior a 80.000, el 45% de los trabajadores estaba afectado. Cuando la EAP fue mayor de 60.000, el 10% de los trabajadores tenían cambios pulmonares acentuados. Un hallazgo adicional de interés en este estudio fue la demostración de lesiones más frecuentes y precoces en los mineros con mayor edad al inicio de la exposición^{26, 27}. Estos estudios fueron corroborados por Watson et al²⁸, Beadle^{29,30} y Jacobson et al.³¹ quienes confirmaron que la exposición acumulada a cuarzo es la variable simple más importante que contribuye a la probabilidad de desarrollo y progresión de las lesiones pulmonares de la silicosis.

En todos los estudios mencionados, los individuos con lesiones pulmonares

severas habían estado expuestos a polvo durante varios años, pero se ha documentado el desarrollo rápido de una silicosis aguda tras un corto pero intenso período de exposición, como ocurría en trabajadores de túneles con exposiciones entre 9 y 12 meses quienes inhalaban cantidades masivas de partículas de cuarzo respirables. Era evidente la existencia de silicosis difusa, microscópica, en autopsias realizada entre 9 y 20 meses tras la exposición³².

Puede ser que la exposición prolongada a sílice *ambiental* no sea absolutamente necesaria para el desarrollo de silicosis, sino que la reacción tisular en los pulmones se desarrolle en un largo período de tiempo pero sobre partículas de sílice *retenidas* aunque *inhaladas mucho tiempo antes*. En un artículo de Longley se indica que las lesiones silicóticas progresan hacia nódulos silicóticos en períodos de 2 ó 3 años y que el polvo de sílice, retenido en el pulmón, continúa su acción fibrogénica durante 2 a 5 años^{33,34}. Teniendo en cuenta estas aseveraciones, es necesario mantener el seguimiento de los individuos expuestos, al menos durante 5 años después de la interrupción de dicha exposición, para tener una visión acertada de la historia natural de la enfermedad. Sin embargo, es obvio que no en todos los expuestos se producen cambios patológicos en los pulmones a lo largo del tiempo. Sólo una pequeña parte de entre ellos desarrolla una fibrosis masiva progresiva (FMP). Las características de esta última población, fueron objeto de un estudio británico dirigido por McLintock et al ³⁵. en el cual un grupo de mineros, sin evidencia inicial de neumoconiosis, desarrolló una FMP que pudo comprobarse en un segundo examen realizado 5 años después. Se puso en evidencia una asociación directa con la edad en el momento de la exposición inicial, aunque los autores sugirieron que era necesario un estudio más amplio para asegurarlo. En contraste con los resultados de estudios previos, en el de McLintock, no se demostró correlación entre la concentración de polvo de cuarzo, a la que los trabajadores se habían expuesto y la incidencia de FMP. Una explicación de este hecho contradictorio pudiera ser que la FMP es un proceso

distinto de la neumoconiosis simple, dependiente de características o tipo de respuesta específicos del individuo expuesto.

3. - PATOGENESIS:

Se han descrito múltiples mecanismos en relación con el depósito de partículas en la nariz, vías aéreas de conducción, bronquiolos respiratorios y alvéolos³⁶. Las partículas de sílice, se depositan tanto en las superficies alveolares como en las ramificaciones³⁷. El desarrollo de lesiones silicóticas depende de la inhalación de partículas de sílice de un tamaño respirable. En general, a menor diámetro, más profundo es el depósito en el tracto respiratorio. Aunque el tamaño respirable puede incluir cualquier partícula inferior a 15 μm , las más pequeñas son más patogénicas ya que pueden alcanzar las porciones distales del árbol respiratorio. Las partículas mayores de 8 a 10 μm son atrapadas en la nariz, faringe, traquea y bronquios superiores. Las de 5 a 10 μm llegan hasta bronquios periféricos y bronquiolos y las de menos de 5 μm penetran hasta los espacios alveolares^{33,34,38}. Entre estas últimas, las que tienen un diámetro menor de 2 μm pueden alcanzar el intersticio^{32,39}. El máximo depósito alveolar corresponde a partículas con diámetros entre 2 y 3 μm ³⁶.

En la vías aéreas, las partículas se depositan en una capa de moco (de unos 5 μm de espesor) segregado por las "células caliciformes". Esas partículas son eliminadas mediante la acción de los cilios, "la escalera mucociliar". Las partículas que alcanzan el alvéolo son eliminadas por los macrófagos alveolares (MA), las células fagocíticas residentes en el pulmón. El macrófago alveolar, móvil, puede actuar en la "escalera mucociliar" o salir del espacio alveolar mediante la vía linfática que drena el pulmón. Se supone que los cristales de sílice son transportados a los linfáticos por este último mecanismo. En general, las partículas más pequeñas son eliminadas más rápidamente del alvéolo que las partículas

mayores y la eliminación por los macrófagos comienza unas cuantas horas después del depósito⁴⁰.

Los MA fagocitan partículas de sílice englobándolas en vesículas de membrana: los fagosomas. Los fagosomas se fusionan con otros cuerpos intracitoplasmáticos, los lisosomas, que contienen enzimas proteolíticos con lo que dan lugar a una vesícula común que contiene el material fagocitado y las enzimas lisosómicas: el fagolisosoma. Algunas partículas pueden permanecer en los fagolisosomas sin alterar el funcionamiento normal de la célula; los macrófagos continúan su migración y pueden ser transportados fuera del pulmón mediante el sistema mucociliar.

Las partículas de sílice, sin embargo, tienen la propiedad de dañar la integridad estructural de la membrana celular y de la membrana fagolisosomal. Aunque algunos estudios han sugerido que las enzimas lisosomales son descargadas en el citoplasma en forma activa, matando y lisando al macrófago alveolar^{24,41}, trabajos más recientes⁴² indican que el fenómeno necesario es la destrucción de la membrana celular, con pérdida de la capacidad celular de excluir el calcio, más que la destrucción del fagolisosoma. La destrucción del macrófago tiene como consecuencia la liberación y la reexposición del pulmón a las mismas partículas de sílice, que pueden ser recogidas por un segundo macrófago. La misma secuencia de acontecimientos ocurre de nuevo, dando lugar a la llamada "*infección inanimada*". El efecto, a largo plazo, de la persistencia de partículas de sílice en el pulmón es la destrucción selectiva de la población macrofágica³².

A continuación de la formación de fagolisosomas con contenido de sílice, puede demostrarse la presencia, en el citoplasma, de las enzimas que normalmente se encuentran en los lisosomas. Este hecho indica que ha ocurrido una alteración en la permeabilidad de la membrana fagolisosómica. También se encuentran

partículas de sílice libres en el citoplasma. Las mitocondrias pueden verse hinchadas y redondeadas 14 horas después de la adición de partículas de sílice a cultivos macrofágicos y, tras 25 horas, la arquitectura celular está gravemente dañada con organelas casi irreconocibles. El tiempo necesario para inducir este efecto citotóxico es variable, algunos macrófagos están claramente dañados a las 14 horas mientras otros permanecen en buenas condiciones más de 24, tras la exposición⁴³.

La toxicidad selectiva del sílice para los macrófagos está bien establecida. La serie de acontecimientos que se suceden desde la muerte del macrófago hasta el desarrollo de nódulos silicóticos ha sido bien estudiada histológicamente. Se ha sugerido que la lisis de los macrófagos es continua: este es el punto de partida de las reacciones tisulares que conducen a la silicosis⁴⁴. La primera reacción visible, que sigue a la inhalación de partículas de polvo, es un incremento del número de macrófagos dentro de los alvéolos y bronquiolos respiratorios^{33, 34, 45}. Si la carga de polvo inhalada es suficientemente grande para superar los mecanismos normales de aclaramiento, dichos macrófagos resultan dañados. Si las condiciones adversas continúan, hacen su aparición los fibroblastos y se sintetiza una red de reticulina alrededor de los macrófagos, formando las primeras lesiones silicóticas. En general las lesiones están ampliamente distribuidas pero con predilección por los lóbulos pulmonares superiores⁴⁶.

La silicosis avanzada o complicada es poco frecuente y se caracteriza por la presencia de grandes opacidades o sombras conglomeradas (mayores de 1 cm) en el examen radiográfico⁴⁷. Se desarrollan más frecuentemente en las zonas medias o periféricas del pulmón y tienden a extenderse, posteriormente, hacia la región hilar. Esta extensión incorpora gradualmente nuevas lesiones nodulares, lo que da lugar a una mayor consolidación pulmonar.

4.- ANOMALÍAS HISTOLÓGICAS POR EXPOSICIÓN A SÍLICE:

Cada vez es más evidente que la fibrosis inducida por polvo puede ser una consecuencia de la residencia prolongada de una partícula en el intersticio del pulmón^{48,49}. Aunque es posible que el MA pueda transportar una partícula al intersticio⁵⁰, ésta puede alcanzarlo también al menos 2 vías alternativas. Así, una partícula puede penetrar en el intersticio, bien por si misma (pasivamente), bien transportada (activamente) por las células epiteliales. Aunque las partículas parecen sufrir un transporte transepitelial^{50, 51}, el conocimiento que se posee actualmente acerca de los factores de la partícula que pueden influir en este movimiento a través de las células epiteliales tipo I (que representan el 95% de la superficie alveolar) es muy escaso.

4.1.- Respuesta celular aguda:

La respuesta inicial del huésped frente al depósito de la partícula, en la región alveolar, consiste en el movimiento de macrófagos alveolares residentes hacia dicha partícula con la subsecuente fagocitosis. Esta respuesta macrofágica parece ser independiente del potencial fibrogénico de la partícula. La quimiotaxis de los macrófagos hacia la partícula parece que está estimulada por la cascada del complemento⁵²⁻⁵⁴. A este respecto, se ha demostrado que partículas de asbesto, que activan el complemento *in vitro*, también inducen la quimiotaxis de los macrófagos tanto *in vitro* como *in vivo*⁵⁵.

La fagocitosis macrofágica de las partículas puede dar lugar a la liberación de factores quimiotácticos para otras células, tales como neutrófilos (PMNs). El reclutamiento de PMNs parece ser también independiente del potencial fibrogénico de la partícula, como quedó demostrado en estudios *in vivo*, que comparaban los efectos de partículas de sílice y partículas no fibrogénicas, como óxido de aluminio

y dióxido de titanio⁵⁶. Para ambos tipos de partículas, fibrogénicas y no fibrogénicas, la fagocitosis macrofágica inicial y la influencia sobre los PMNs se completan en unos días⁵⁶⁻⁵⁸. Estas respuestas celulares agudas van también acompañadas de la liberación de enzimas fagocíticas, tales como acetilglucosaminidasa N, como se detectó en el lavado broncoalveolar (LBA) de animales expuestos⁵⁶.

4.2.- Respuesta celular crónica:

La respuesta inicial aguda del pulmón, frente a partículas fibrogénicas, va seguida de una fase inflamatoria prolongada con incrementos, dosis-dependientes, de la fibrosis. El análisis de las células del LBA, tras la instilación de sílice, revela un aumento progresivo del número de macrófagos alveolares, PMNs y linfocitos, varias semanas después del estímulo inicial⁵⁶. En contraste, ante partículas no fibrogénicas, los componentes celulares y bioquímicos característicos de la respuesta del pulmón vuelven a la normalidad tras la fase aguda.

Aunque el MA puede mediatizar muchas de las respuestas agudas del pulmón, tanto para partículas fibrogénicas como para las no fibrogénicas, estudios recientes han puesto de manifiesto la implicación de los macrófagos intersticiales (MI) en la génesis de la respuesta fibrótica crónica. De hecho, parece que una partícula transferida al intersticio, tiene una mayor probabilidad de llegar a ser fibrogénica⁴⁰. Las partículas que son aclaradas rápidamente, tienen una oportunidad relativamente pequeña de llegar a ser fibrogénicas. Por el contrario, las partículas que son aclaradas más lentamente (como las fibras de asbesto), tienen una mayor probabilidad de transferencia al intersticio y, consecuentemente, una mayor probabilidad de generar una respuesta fibrótica a través de una interacción con las células allí situadas⁴⁰.

Finalmente, aunque tanto el asbesto como la sílice generan respuestas inflamatorias iniciales muy semejantes en el pulmón, los patrones de fibrosis que resultan de estos dos tipos de polvo fibrogénico, son diferentes. El asbesto produce una fibrosis intersticial difusa que se origina predominantemente en las regiones broncoalveolares y progresa hasta involucrar a las regiones alveolares más distales. La sílice, en contraste, produce una fibrosis intersticial nodular localizada preferentemente en las regiones superiores del pulmón, incluyendo los ganglios linfáticos. Estos nódulos contienen una zona fibrótica central, de colágeno, rodeada de fibroblastos, macrófagos y linfocitos.

5.- ANOMALÍAS INMUNOLÓGICAS POR LA ACCIÓN DE LA SÍLICE:

Múltiples observaciones demuestran anomalías tanto de la inmunidad humoral como celular tales como una anormal producción de anticuerpos, disminución de la resistencia a la enfermedad⁵⁹ y rechazo prolongado de injertos^{60,61}. Lo que no se conoce con certeza es si estos cambios están relacionados con procesos de cicatrización, son destructivos o si son meramente incidentales.

5.1.- Sílice como adyuvante:

La sílice se considera como un adyuvante en la inmunización experimental. Los adyuvantes son sustancias que aumentan de modo inespecífico la respuesta inmune frente a un antígeno cuando se inyectan (mezclados previamente o de forma separada) en el mismo lugar que el antígeno. Los adyuvantes clásicamente empleados son, entre otros, el adyuvante de Freund completo (emulsión de aceite-agua con *Mycobacterium Tuberculosis* inactivado), el mismo incompleto (no lleva bacilos), sales minerales (sulfato de aluminio, sílice, caolín, carbón), polinucleótidos, o sustancias naturales (muramildipéptidos de paredes bacterianas)¹⁶. El mecanismo de acción de los adyuvantes sobre la respuesta

inmune se debe a la combinación de varios factores: atrapan al antígeno, lo liberan lentamente a partir del foco de inoculación y prolongan su vida media biológica y su exposición frente al organismo. Así mismo, se produce una liberación lenta del antígeno, en forma de microgotas, hacia los ganglios linfáticos y hacia el bazo. Los adyuvantes estimulan la proliferación, diferenciación y migración no específica de células inmunocompetentes hacia la localización del antígeno y aumentan su interacción con él. Las células primordialmente implicadas son los macrófagos y secundariamente los linfocitos y granulocitos¹⁶. Como ejemplo de esta actividad, ya en 1964, Miyoshi et al. describieron casos de enfermedad por mecanismo adyuvante, en mujeres intervenidas mediante cirugía plástica mamaria donde se inyectaba silicona y productos relacionados observándose la formación de granulomas de cuerpo extraño en las áreas inyectadas y en los ganglios linfáticos regionales.

5.2.- Efectos sobre la inmunidad humoral:

Un efecto inicial de la sílice inhalada parece ser la capacidad para estimular una respuesta humoral exclusiva o predominantemente local. En los trabajadores expuestos, pero que no han desarrollado silicosis, se encontraron niveles elevados de inmunoglobulinas (IgG e IgM) en el LBA, aunque sus concentraciones séricas eran normales⁶². Por el contrario, en individuos con silicosis plenamente desarrollada, los niveles séricos de IgG e IgA están elevados⁶³.

Entre estos autoanticuerpos se ha demostrado la presencia de factor reumatoide (anti IgG)⁶⁴, anticuerpos antipulmonares⁶⁵ y anticuerpos antinucleares⁶⁶,
^{67, 68}

Se han supuesto varios mecanismos para la producción de autoanticuerpos en la silicosis. Uno de ellos se basa en la destrucción de macrófagos alveolares, que

puede demostrarse con el depósito de material positivo para el ácido peryódico de Schiff dentro de los espacios alveolares. Se ha sugerido que dicho material puede dar lugar a la formación de anticuerpos⁶⁸. Se ha demostrado que las partículas de cuarzo absorben proteínas en su superficie, desnaturalizándolas y haciéndolas antigénicas^{32, 38, 64,69, 70}, lo que explicaría el depósito de inmunoglobulinas en la periferia de los nódulos silicóticos^{69, 71}. Este precipitado ha sido bien estudiado y se ha demostrado que consiste en Ig G e Ig M^{24,32,70,71}.

Una segunda propuesta, basada en la premisa de que el cuarzo puede dar lugar a la formación de proteínas endógenas antigénicas, describe anticuerpos sintetizados contra los componentes estructurales normales del pulmón, colágeno, fibras de reticulina, y elastina⁷².

Algunos autores asocian la presencia de autoanticuerpos con la progresión de la enfermedad. Se sugiere que la extensión de la fibrosis en pacientes con silicosis está relacionada con la aparición de anticuerpos antinucleares⁷³ y que la aparición de esos anticuerpos pueden acelerar la enfermedad clínica inducida por otros agentes, como ocurre con la infección por micobacterias⁶⁸.

La producción anormal de anticuerpos no está confinada a la generación de autoanticuerpos; también ha sido descrita una hipergammaglobulinemia en pacientes que desarrollan silicosis pulmonar^{4,24,44,64,74-76}. Esto ha sido atribuido al incremento de la concentración de macrófagos en el lugar de la lesión³² que dan lugar a un procesamiento del antígeno y a la aceleración de producción de anticuerpos específicos. Además, puede ocurrir una activación general del sistema retículo endotelial, posiblemente como resultado de la liberación de una sustancia resultante de la desintegración de los macrófagos⁷⁶.

5.3.- Efectos sobre la inmunidad celular:

Las alteraciones en la respuesta mediada por células son más evidente que las que se relaciona con la inmunidad humoral. Se ha observado que los pacientes silicóticos tienen una resistencia disminuida a las infecciones por virus, hongos y micobacterias así como una depresión de la reactividad cutánea a la tuberculina^{59,66,77,78}.

Parece que la presencia crónica de sílice en el pulmón lleva a una supresión de la inmunidad mediada por células. Watanabe et al, en un estudio⁶³ con trabajadores con silicosis se demostró un descenso significativo en el número de células T y aumento en el número de células B circulantes. Los niveles de inmunoglobulinas séricas estaban elevados en esos pacientes, con recuentos anormalmente bajos de células T helper circulantes. Un examen de los nódulos linfoides hiliares de estos pacientes, reveló un aumento de células T helper y una disminución de células T supresoras (al contrario de lo que se observa en la sangre periférica). Esto sugiere que la silicosis puede estar acompañada de una migración de células T helper desde la sangre a la linfa, donde pueden estimular a las células B para producir inmunoglobulinas⁶³.

Se han utilizado diversos procedimientos para evaluar la inmunidad mediada por células en pacientes silicóticos. La más utilizada es la producción de factor inhibidor de los macrófagos (FIM) por los linfocitos estimulados por autoantígenos específicos; este procedimiento sirve para demostrar el papel de la inmunidad celular en pacientes con fenómeno autoinmune. Con preparaciones de antígenos, que consisten en tuberculina⁶⁵, derivados de preparaciones de tejido conectivo⁷⁹ y antígenos pulmonares normales⁸⁰, se ha demostrado que se induce la liberación de FIM de linfocitos en pacientes con silicosis, lo que indica la presencia de linfocitos sensibilizados en estos pacientes.

Los estudios publicados parecen demostrar que la fibrosis debida a la exposición a sílice está mediada por el sistema macrofágico y sus mediadores solubles⁸¹. La activación de los macrófagos tiene varios resultados:

- Induce la expresión de proteínas del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH) de clase II en la membrana plasmática de los macrófagos, lo que los hace competente para funcionar como una célula presentadora de antígenos (CPA). Cuando un antígeno procesado es acoplado junto con el antígeno CMH, el macrófago activado puede estimular a las células T helper apropiadas. Estas células T helper activadas expresan receptores para IL-2 y segregan tanto IL-2 como IFN- γ , los cuáles pueden actuar en modo autocrino en la célula T helper y en modo paracrino para estimular a células B quiescentes⁴⁰.

- Aumenta la liberación de citocinas, tales como IL-1 y TNF α , que tienen efectos potenciadores en las células T Helper y células B.

5.4.- Papel de las citocinas en la fibrosis:

Con respecto a la fibrosis, la célula diana más importante de las citocinas producidas por los macrófagos y los linfocitos T es el fibroblasto intersticial, porque es la proliferación y producción de colágeno resultante de esta célula, lo que forma la base para la misma. Otros factores adicionales producidos por estas células son la prostaglandina E2, producidas por los macrófagos, y el IFN- γ , producido por los linfocitos T, los cuales inhiben el crecimiento fibroblástico y la síntesis de colágeno respectivamente⁸².

La IL-1 puede estimular la producción fibroblástica a través de una acción directa aunque puede también inhibirla a través de su capacidad para causar la

liberación de PGE2 de los fibroblastos⁸³. Además, muchas citocinas que estimulan la producción de colágeno también promueven la secreción de colagenasa de los fibroblastos.

Mientras que IL-1 o TNF- α estimulan el crecimiento fibroblástico, la combinación de IL-1 y TNF- α da lugar a la inhibición de la proliferación fibroblástica. Esta inhibición parece ser debida a un efecto sinérgico de IL-1 y TNF- α sobre los fibroblastos dando lugar a la liberación de PGE2, un inhibidor conocido de la proliferación fibroblástica⁸⁴.

Finalmente, el efecto de las citocinas sobre los fibroblastos pulmonares puede depender de la posición de éstos en el ciclo celular. Los fibroblastos quiescentes en fase G0 o en fase G1 precoz, requieren del efecto de determinadas citocinas como factores competentes para continuar en la fase G1 y del de otras citocinas como factores de progresión para pasar a fase S. Mientras IL-1, TNF- α , IFN- γ puede estimular la proliferación de fibroblastos quiescentes, IL-1 y TNF- α estimulan, e IFN- γ inhibe, la proliferación de células en rápida división⁸⁵.

6.- CONCEPTO DE SÍNDROME DE SJÖGREN.-

El Síndrome de Sjögren (SS) es un proceso de naturaleza autoinmune y de evolución crónica caracterizado por afección inflamatoria de las glándulas exocrinas, especialmente glándulas lagrimales (queratoconjuntivitis seca) y salivales (xerostomía) y en ocasiones órganos no glandulares (20-30% de pacientes), probablemente a causa de la invasión linfocítica⁸⁶⁻⁸⁸.

Fue descrito originalmente por Haaden y Hutchinson en 1888. Cuatro años más tarde, Mikulicz publicó el caso de un granjero de 42 años con agrandamiento masivo de las glándulas lagrimales, parótidas, bucales, palatinas y submaxilares en

cuya biopsia glandular se demostró un intenso infiltrado linfocítico focal ⁸⁹.

En 1933, Henrick Sjögren, un oftalmólogo sueco, publicó una serie de estudios donde describía 19 pacientes mujeres con sequedad de ojos y boca, 13 de los cuales tenían también artritis⁹⁰, poco a poco se aclaró que, en la mayoría de los casos, la artritis asociada con el síndrome era la artritis reumatoidea. Sobre esta base, Sjögren destacó que la sequedad local constituía una manifestación de algún trastorno sistémico.

Desde aquella época ha existido una confusión considerable respecto a la relación entre los síndromes de Mikulicz y de Sjögren. Morgan y Castelman concluyeron, en 1953, que los hallazgos histopatológicos eran idénticos en el SS y en la enfermedad de Mikulicz⁸⁶. El segundo se ha considerado como un grupo heterogéneo de factores que dan lugar al agrandamiento de las glándulas salivales o lagrimales.

El conocimiento moderno de las asociaciones clínicas del SS se debe en gran parte a los estudios de Bloch y Bunin, junto con sus colaboradores del NIH, Bethesda, Estados Unidos⁹¹. A partir de estos estudios se reconoció el posible desarrollo de linfomas en este proceso, que comenzó a considerarse como una situación intermedia entre las alteraciones inflamatorias del tejido conectivo y los procesos malignos del sistema linforeticular ⁹².

Hoy día, cuando ha transcurrido casi un siglo desde su descripción inicial, el SS sigue considerándose un campo interesante para investigadores de medicina interna, reumatología, odontología, oftalmología, inmunología y oncología. De hecho, el SS puede desarrollarse tanto de forma aislada como en asociación con otras enfermedades (Tabla 1), de modo habitual con artritis reumatoide (AR) (formas primaria y secundaria) ^{87,88,93}, aunque puede asociarse a otros muchos

procesos entre ellos la polimiositis, lupus eritematoso, esclerodermia⁹⁴, enfermedad celíaca⁹⁵, cirrosis biliar primaria⁹⁶, síndrome vibratorio⁹⁷, CREST⁹⁸. Se han descrito casos asociados a la exposición a sílice^{1-11,16-22}, implantes mamarios de silicona⁹⁹⁻¹⁰², exposición a asbesto¹⁰³.

Tabla 1. ENFERMEDADES ASOCIADAS MÁS FRECUENTEMENTE AL SÍNDROME DE SJÖGREN
<ul style="list-style-type: none"> * Artritis reumatoide. * Lupus eritematoso sistémico * Esclerodermia * Polimiositis * Enfermedad mixta del tejido conectivo * Vasculitis. * Enfermedad de Still del adulto * Cirrosis biliar primaria * Hepatitis crónica activa * Tiroiditis de Hashimoto * Hipotiroidismo primario

Por último, en un pequeño número de pacientes evoluciona hacia neoplasia de células B (linfoma o macroglobulinemia de Waldenström).

Desde el punto de vista inmunológico, el SS se caracteriza por una intensa activación de las células B policlonal, aunque puede evolucionar hacia una respuesta monoclonal. Por tanto, el SS se considera una enfermedad de "cruce de caminos", en la que una aberración inmunológica puede predisponer a la transformación maligna de células B.

7.- EPIDEMIOLOGÍA DEL SÍNDROME DE SJÖGREN:

Debido a la falta de consenso internacional en cuanto a criterios diagnósticos del SS, no existen datos claros sobre su prevalencia en la población⁸⁸. Sin embargo, la enfermedad parece ser muy común, puesto que además de SS primario, alrededor del 30% de los pacientes con AR, lupus eritematoso sistémico (LES) y esclerodermia presentan evidencia histológica, clínica o de ambos tipos, del síndrome^{104,105}. Seifert y Geiler estudiaron las glándulas parótidas de 900 autopsias consecutivas y demostraron que el 0,44 % presentaban cambios histológicos compatibles con un diagnóstico de SS¹⁰⁶. La biopsia de las glándulas labiales de pacientes con artritis reumatoide en los que no existen pruebas clínicas de queratoconjuntivitis seca, revela alteraciones hasta en un 25% de los casos⁸⁹.

El SS afecta sobre todo a las mujeres (90% de los casos), principalmente en la tercera y quinta décadas de la vida con un predominio de 9 a 1 sobre los hombres^{87,107}. Sin embargo, puede encontrarse en todas las edades, incluyendo los niños y ancianos^{108,109}.

8.- ETIOPATOGENIA DEL SD. DE SJÖGREN:

Aunque la etiología del SS es desconocida, se postula que sobre un terreno genético predisponente actuaría un factor externo desencadenante que iniciaría la enfermedad a través de la producción de una alteración en el sistema inmunológico (se produciría un estímulo mantenido de células B que conduciría a la formación de autoanticuerpos, inmunocomplejos y daño tisular)⁸⁸.

Aunque no se conoce su etiología sí está claramente definida su patogenia autoinmune. La lesión común de todos los órganos afectados en los pacientes con SS es una infiltración linfocítica potencialmente progresiva.

Las glándulas salivares son los órganos que se han estudiado mejor en el SS, puesto que están afectadas en casi todos los pacientes y permiten la biopsia con facilidad.

8.1.- Examen microscópico de las glándulas salivares mayores.-

En muchos casos, el examen microscópico de las glándulas salivares mayores afectadas revela una lesión linfoepitelial benigna, caracterizada por la sustitución del epitelio salivar por infiltración linfocítica difusa, y proliferación de las células mioepiteliales que tapizan los conductos produciendo los llamados islotes epimioepiteliales (islotes de Morgan-Castleman), que se componen sobre todo de células epiteliales con queratina, aunque estas formaciones no se limitan al SS, esto puede asociarse, a su vez, con destrucción y pérdida de los tejidos secretores salivales ⁸⁹. En muchos pacientes, sin embargo, la biopsia de glándulas salivares mayores, no muestra lesiones linfoepiteliales benignas, sino diversos grados de infiltración linfocítica, definida por la presencia de agregados focales compuestos por 50 o más linfocitos e histiocitos ¹¹⁰. En los casos más graves pueden observarse folículos linfoides completos, con centros germinales ⁸⁹.

8.2.-Biopsia de las glándulas salivares menores.-

La necesidad de una técnica práctica y objetiva para evaluar la afección salival en el SS condujo a la introducción de la biopsia de las glándulas salivares menores de los labios. Los hallazgos histopatológicos típicos de la biopsia de las glándulas salivares menores en el SS incluyen ¹¹⁰:

- a) agregados focales de por lo menos 50 linfocitos, células plasmáticas y macrófagos, junto a otros acinos con aspecto normal.

b) focos mayores que exhiben a menudo formación de centros germinales, mientras que los islotes epimioepiteliales son infrecuentes .

8.3.- Anticuerpos monoclonales.-

El uso de anticuerpos monoclonales permitió la caracterización exacta de las células que infiltran los tejidos afectados. Estas técnicas confirmaron que las células predominantes en los infiltrados de las glándulas salivares menores de los labios eran del fenotipo facilitador T cooperador (CD4+). Un análisis más profundo demostró que estas células pertenecían también al fenotipo facilitador/inductor de memoria (UCHL-1) con receptor consistente en alfa/beta heterodímero (RCT-alfa/beta). Además, expresan la molécula de adherencia LFS-1 (molécula linfocítica) ¹¹¹. La molécula es expresada junto con otros marcadores de célula T, como el CD2 y el LFA-3, que median una reacción independiente del antígeno con regulación ascendente después de la activación linfocítica ¹¹². Las células T muestran tinción positiva para los antígenos HLA-DR (que sólo se encuentran en las células T activadas). Por último se observó expresión DR inapropiada en las células epiteliales ductales y acinares, con mayor frecuencia en áreas próximas a los infiltrados de células redondas ¹¹³. Existen células como las CD8, cuya relación con las células T facilitadoras es de 1/3-5.

Las células B constituyen aproximadamente el 20% de la población total de los infiltrados, mientras que es raro observar células asesinas naturales ¹⁰⁴. Las células B están activadas, como se demuestra por la producción de inmunoglobulinas y factor reumatoide (FR) ¹¹⁴. Se han descrito transformación de las células B y desarrollo de linfoma in situ en las glándulas salivares mayores de pacientes con SS ¹¹⁵.

8.4.-Estudios inmunohistológicos.-

Mediante estudios inmunohistológicos, Schmid et al ¹¹⁶, demostraron en 1982 que la lesión linfoepitelial benigna del SS contiene áreas de proliferación linfoide confluentes, que producen sobre todo IgMk monoclonal. Esta observación fue ampliada mediante estudios inmunohistológicos y de inmunogenotipado en biopsias de glándulas salivares menores de pacientes con SS. De este modo se ha demostrado un predominio de células plasmáticas K positivas en los infiltrados de glándulas salivares menores, mediante tinción intracitoplasmática¹¹⁷ o por redistribución del gen k oligoclonal ¹¹⁸. En ambos estudios, la monoclonalidad de las glándulas salivares menores se encontró sobre todo en pacientes con SS que presentaban inmunoglobulinas monoclonales circulantes.

Estos datos sugieren que las glándulas salivales de los pacientes con SS constituyen el lugar donde una célula B activada policlonalmente puede dar lugar a la formación de una neoplasia linfoide bajo la influencia de ciertas señales como la estimulación antigénica crónica, el factor de crecimiento y diferenciación de los linfocitos o una combinación de ambos.

Aziz et al estudiaron la distribución y tipos de moléculas de adhesión expresadas en las células endoteliales y los ligandos presentes en los linfocitos que infiltran las glándulas exocrinas de pacientes con SS. Estudiaron biopsias glandulares salivares de pacientes con SS y sujetos normales buscando la presencia de moléculas de adhesión mediante anticuerpos monoclonales y técnicas de inmunoperoxidasa indirecta. Observaron un incremento en la expresión de moléculas 1 de adhesión intercelular (ICAM-1, CD54) en las células endoteliales, linfocitos, fibroblastos y células del epitelio glandular de los pacientes pero no en los controles. Se documentó la expresión de molécula-1 de adhesión leucocitaria endotelial (ELAM-1) en las células endoteliales de las glándulas

salivares de pacientes pero no en los controles. Se observó V-CAM-1 en algunas biopsias salivares de pacientes con SS. Los linfocitos que infiltraban las glándulas salivares expresaban LFA-1 (CD11a/CD18). Algunos linfocitos infiltrantes, y la mayoría de monocitos expresaban los antígenos C3bi-R (CD11b/CD18) y p150.95 (CD11c/CD18) en su superficie celular. Los resultados de este estudio revelan el aumento de expresión de moléculas de adhesión endotelial y linfocitaria en las glándulas salivares de pacientes con SS. La presencia de estos receptores y sus ligandos indican la importancia de estas moléculas en la patogénesis del SS ¹¹⁹.

8.5.- Virus como posibles agentes etiológicos.-

Esta disregulación inmune y la secuencia de fenómenos inmunopatológicos descrita, pueden atribuirse a una infección vírica. De hecho hace tiempo que se sospecha de los virus como posibles agentes etiológicos de las enfermedades autoinmunes humanas, puesto que pueden influir sobre muchos parámetros de las funciones inmunes .

La infección transitoria o persistente de las células epiteliales por supuestos virus podría constituir el suceso iniciador del síndrome. La acumulación de células T de memoria facilitadora/inductoras y de células B sería el segundo paso, y el paso final consistiría en la expansión monoclonal de las células B bajo presión antigénica selectiva o inducida por las células T. Además, la autoinmunidad se ha asociado a infección vírica especialmente el virus de Epstein Barr ¹²⁰⁻¹²⁷, el citomegalovirus ¹²⁸ o retrovírica en varios modelos animales ¹²⁹⁻¹³³.

El descubrimiento de lentivirus (VIH-1,VIH-2) y oncovirus (VLTH-I y VLTH-II) humanos patógenos ¹³⁴, y la observación posterior de que muchos pacientes infectados por estos virus exhibían diversas manifestaciones de

autoinmunidad^{130,131, 135-138}, sugirieron que tales agentes, podían representar un papel significativo en las enfermedades autoinmunes humanas. Ahora se sabe que los retrovirus pueden alterar la función inmune a través de por lo menos, tres mecanismos generales¹³⁰. En primer lugar los retrovirus o las proteínas retrovíticas pueden tener efectos inmunológicos directos. Por ejemplo la proteína transmembrana gp-41 del VIH-1 causa supresión de las respuestas proliferativas linfocíticas humanas¹³⁹. En segundo lugar, el sistema inmune puede verse afectado indirectamente por los retrovirus, a través de las respuestas inmunes del huésped frente a las proteínas retrovíticas. Por ultimo, la integración retrovítica puede alterar la estructura o la regulación de los genes del huésped.

En el SS se han observado fenómenos inmunes que pueden atribuirse a los retrovirus¹¹⁵ (Tabla 2). De hecho, se ha demostrado que la proteína transactivadora tax del VLTH-1 aumenta la expresión celular de la IL-2, la del receptor para la IL-2, del GM-CSF y de los genes IL-3¹⁴⁰⁻¹⁴². Los ratones transgénicos para el gen tax desarrollan una exocrinopatía autoinmune que recuerda al SS¹⁴³.

Tabla 2. Datos sugestivos de participación de los virus en la etiopatogenia del síndrome de Sjögren.	
1. Efecto vírico directo	Los ratones transgénicos para el gen tax del VLTH-1 desarrollan el SS.
2. Respuesta del huésped a una infección vírica	Anticuerpos contra productos víricos (VIH, virus de Epstein-Barr) en el suero de pacientes con SS. Producción de interferón gamma y expresión inapropiada del DR epitelial en las lesiones de las glándulas salivales de los pacientes con SS. Similitud molecular entre autoantígeno La (SS-B) y poliproteína gag del virus del sarcoma de los felinos.
3. Integración vírica en un gen humano	Expresión aumentada del protooncogén c-myc en las glándulas salivales de los pacientes con SS

La semejanza molecular entre proteínas homólogas del huésped y del virus también puede inducir autoinmunidad, por producción de autoanticuerpos o de

linfocitos T citotóxicos dirigidos contra esas proteínas ¹³⁰. Tal reacción no se ha observado todavía en el SS, aunque algunos autores señalan que el autoepitopo más distintivo del autoantígeno La (SS-B) (región comprendida entre los aminoácidos 88 y 101) tiene una homología notable con la poliproteína gag del virus del sarcoma de los felinos (VSF) ¹⁴⁴.

La integración vírica en un genoma humano cerca de un protooncogén induce su expresión lo que conduce a la transformación de la célula infectada aunque el virus no contenga en sí mismo oncogenes ¹³⁰. Los protooncogenes c-myc participan en la patogenia de las neoplasias de células B, especialmente en la del linfoma de Burkitt causado por el virus de Epstein-Barr. Se ha encontrado expresión aumentada del ARNm c-myc en células mononucleares periféricas de pacientes con SS, así como en individuos normales sometidos a estimulación ^{145,146}. Utilizando citohibridación in situ con sondas c-myc específicas Skopuli et al han demostrado recientemente que las células de las glándulas salivales menores expresaban c-myc en la mayoría de los pacientes con SS. Este cuadro no se encontró en ningún tejido de glándulas salivales menores de individuos normales, pacientes con AR o enfermos con sarcoidosis, mientras que tres de ocho pacientes con LES mostraron señales débiles de ARNm c-myc. De forma interesante, dos de estos individuos presentaban SS secundario. El análisis de la inmunotinción del tejido hibridizado con anticuerpos monoclonales y la correlación con el cuadro clínico patológico e histológico de los pacientes demostraron que la expresión de protooncogenes guardaba una relación fuerte con la duración de la enfermedad y con la intensidad de los infiltrados hísticos por células T. No se halló correlación con la subpoblación de células plasmáticas monoclonales en las glándulas salivales menores, ni con las inmunoglobulinas monoclonales en la sangre periférica de los pacientes. Todavía no se sabe si esta expresión c-myc aberrante en las células epiteliales es un fenómeno primario consecuente a una infección vírica o un

epifenómeno atribuible a la acción de citocinas o de moléculas similares a ellas.

9.- CLÍNICA DEL SÍNDROME DE SJÖGREN:

9.1.-SÍNDROME DE SJÖGREN PRIMARIO:

La forma primaria de la enfermedad se presenta con un amplio espectro de manifestaciones clínicas: desde la exocrinopatía hasta la enfermedad sistémica y la neoplasia de células B. El desarrollo insidioso y lentamente progresivo de sequedad (en ojos y boca), con o sin agrandamiento persistente o intermitente de las parótidas, en una mujer de edad media, constituyen las manifestaciones típicas del síndrome. El intervalo de tiempo entre los síntomas iniciales y la aparición del cuadro completo suele ser de 8-10 años¹⁰⁷. La disminución o la abolición de las secreciones glandulares conduce a los principales síntomas del complejo de sequedad, expresado por xerostomía, dispareunia, sequedad cutánea, gastritis y pancreatitis subclínica⁸⁶.

La tercera parte de los pacientes con SS presentan manifestaciones extraglandulares (sistémicas)¹¹⁵ (Tabla 3).

Tabla 3. Manifestaciones extraglandulares	
Artritis/artralgias	Miositis
Fiebre/fatiga	Esplenomegalia
Fenómeno de Raynaud	Linfadenopatía
Afección pulmonar	Linfoma
Afección renal	
Vasculitis	
Vasos pequeños/púrpura hipergamaglob.	
Vasos medianos/afección visceral	
Hepatitis crónica activa	
Neuropatía	
Afección del SNC	
Neuropatía periférica	

9.1.1.-Afección ocular:

En un 90 % de los pacientes se produce una atrofia de las glándulas lagrimales mayores y menores (epitelio secretor) que clínicamente consisten en una sensación de cuerpo extraño, descrita como "arenilla", "motas de polvo" en los ojos. Otros síntomas incluyen ardor, enrojecimiento, fotosensibilidad, disminución de lágrimas, y prurito. La falta de producción lacrimal provocará una queratoconjuntivitis denominada sicca.¹⁴⁷⁻¹⁵⁰

En la exploración puede encontrarse inyección pericorneal, pérdida del brillo de la conjuntiva y cicatrización conjuntival superficial. Más adelante existen queratitis puntiformes y queratitis filamentosa, con formación de hebras y filamentos. Los casos graves conducen ocasionalmente a vascularización corneal; el agrandamiento de las glándulas lagrimales es infrecuente⁸⁹.

9.1.2.-Afección bucal:

Los pacientes no suelen referir la xerostomía como sequedad de boca. Los síntomas de insuficiencia salival incluyen dificultad para masticar, deglutir o hablar, adherencia de los alimentos a las superficies de la boca, anomalías del gusto, ingestión frecuente de líquidos y caries dentarias^{148,151,152}. En la exploración física, la lengua y las mucosas aparecen de forma características, rojas y secas. Los labios pueden presentar fisuras, mientras que falta la cantidad normal de saliva en el vestíbulo sublingual^{148,151}. La sospecha clínica debe despertarse por la ausencia de una cantidad normal de saliva alrededor de la base del frenillo lingual⁸⁹.

Un 25-50% de los pacientes, afectos principalmente de SS primario, presentan una hipertrofia parotídea que les da un aspecto característico¹⁴⁸. En el SS de larga evolución casi siempre existe sialectasia y el agrandamiento glandular

súbito quizá se deba a un cálculo o a una sobreinfección. Sigue existiendo, a pesar de todo, un grupo significativo de pacientes en los que el comienzo del SS parece ser agudo y la hinchazón salival súbita puede confundirse con la parotiditis ⁸⁹.

9.1.3.- Afección respiratoria:

Aparece sequedad de las membranas mucosas de la nasofaringe y de las vías respiratorias altas que se manifiestan clínicamente como sequedad nasal, epistaxis, tos seca, sinusitis crónica, ronquera ¹⁵³⁻¹⁵⁵.

La manifestación más común de la afectación pulmonar en el SS es la neumopatía intersticial difusa. Aunque se han descrito algunos casos con fibrosis pulmonar grave, la gran mayoría de los pacientes con SS suelen permanecer asintomáticos desde el punto de vista respiratorio y sólo muestran disminución de la capacidad de difusión en las pruebas funcionales y, en casos avanzados de fibrosis, un patrón restrictivo ^{153,154,156,157}. También puede aparecer una bronquiolitis obliterante, formación de tapones de moco en los bronquios que ocasionan sobreinfecciones, atelectasias, neumonías por aspiración ^{153,154,158,159}. Pueden aparecer linfomas pulmonares ¹⁶⁰.

Kelly et al estudiaron pacientes con SS mediante espirometría y medición de la capacidad de difusión del monóxido de carbono (TLCO). Comprobaron una reducción significativa en el volumen espiratorio del 1º segundo (FEV1), capacidad vital (VC) y TLCO. Había una estrecha relación entre la reducción de la función pulmonar, síntomas pulmonares y biopsia labial positiva para SS ¹⁶¹.

Lahdensuo et al evaluaron los hallazgos pulmonares en pacientes con SS. Observaron hiperinsuflación pulmonar en el 53%, mientras que eran infrecuentes los cambios obstructivos y restrictivos en la espirometría. Los pacientes con SS e

hiperinsuflación tenían niveles significativamente menores de flujo espiratorio máximo MEF50, MEF25 y mayor capacidad pulmonar total y FRC comparado con los pacientes con SS sin hiperinsuflación. Tenían más frecuentemente disnea y mayores niveles de beta 2-microglobulina sérica. Los niveles de beta 2-microglobulina sérica se correlacionaban inversamente con FVC, FEV1, capacidad de difusión del monóxido de carbono; su correlación con la tasa RV/TLC era positiva y relativamente significativa. Por tanto, en los pacientes con SS se encuentra frecuentemente una hiperinsuflación pulmonar asociada con la disminución de los valores de la espirometría. Esto junto con la correlación de los trastornos en los parámetros de función pulmonar a elevación de la beta 2-microglobulina sérica sugiere que los pulmones y especialmente las pequeñas vías aéreas pueden ser un órgano diana habitual en el SS ¹⁶².

9.1.4.- Afección nefrourológica:

La afección del riñón en el SS puede ser franca o latente y consiste en nefritis intersticial. Se manifiesta por hipostenuria, acidosis tubular renal distal (tipo I) y con menor frecuencia, síndrome de Fanconi con acidosis tubular renal proximal (tipo III) ¹⁶³⁻¹⁷⁰. También se ha descrito glomerulonefritis membranoproliferativa en un número limitado de pacientes con SS ¹⁷¹, junto con depósitos de inmunocomplejos, crioglobulinemia e hipocomplementemia. Ambas formas de enfermedad renal producen manifestaciones clínicas en el 10% de los pacientes con SS. Sin embargo, el 30% de los enfermos muestran anomalías en las pruebas de acidificación urinaria tras una sobrecarga aguda de ácido ¹⁷². Este dato sugiere que la disfunción tubular subclínica es frecuente en estos pacientes. Se ha descrito nefrocalcinosis como secuela de acidosis tubular renal ¹⁷³.

Se tiene la impresión clínica de que las infecciones del tracto urinario son frecuentes en el SS. esto quizá guarde relación con anomalías mucosas locales.

9.1.5.- Afección vascular:

La afección de los vasos pequeños y medianos se aprecia clínicamente en menos del 5% de los pacientes con SS. La vasculitis suele manifestarse por púrpura palpable. Sin embargo, es posible la vasculitis necrosante, que recuerda al cuadro clínico de la poliarteritis nodosa, con úlceras cutáneas y digitales, mononeuritis múltiple, arteritis mesentérica y glomerulonefritis¹⁷⁴.

9.1.6.- Afección neurológica:

Las manifestaciones clínicas del SS incluyen neuropatía periférica sensorial o sensoriomotora, como consecuencia de la afección de los vasa nervorum. La manifestación más frecuente es la neuropatía periférica tipo mononeuritis múltiple asociada a fenómenos vasculíticos¹⁷⁵⁻¹⁷⁸. Se ha demostrado la posibilidad de neuropatía craneal, que suele afectar nervios aislados, como el trigémino¹⁷⁹, el óptico¹⁸⁰, facial^{175,176}. La participación del SNC en el SS ha sido objeto de muchas discusiones en la literatura internacional. De hecho, durante la última década algunos investigadores han descrito un alto porcentaje de afección del SNC en pacientes con SS, no reconocida antes por otros autores. Los signos clínicos de afección del SNC incluyen hemiparesia, déficit hemisensorial, convulsiones, trastornos del movimiento y mielopatía transversa. Se han descrito algunos casos con lesión cerebral difusa¹⁸¹, meningoencefalitis, esclerosis múltiple, síndrome de Claude-Bernard-Horner^{175, 176, 182, 183}, demencia¹⁸⁴.

En contraste, otros investigadores, no pudieron demostrar afección severa del SNC en un estudio de pacientes con SS¹⁸⁵. Atribuyéndose estas anomalías a las enfermedades subyacentes. Además, en un estudio preliminar sobre afección del SNC primario, nosotros no encontramos manifestaciones neurológicas en ninguno de ellos¹⁸⁶.

9.1.7.- Afección muscular:

Muchos enfermos con SS primario refieren mialgias, pero la miositis franca es poco frecuente ¹⁸⁷, aunque se han descrito miositis indoloras que cursan con elevación de los enzimas musculares y pueden evolucionar a atrofia y fibrosis, dermatomiositis y fascitis eosinofílica ^{88, 188}.

9.1.8.- Afección endocrina:

Se ha descrito enfermedad tiroidea autoinmune en algunos pacientes con SS primario y los anticuerpos antitiroideos son comunes ¹⁸⁹⁻¹⁹¹.

9.1.9.- Afección cutánea:

El síntoma cutáneo más frecuente es la xerosis, probablemente secundaria a la disminución en la producción de sudor debida a la infiltración de las glándulas eccrinas ¹⁹². El cabello se cae o se vuelve seco.

En cuanto a las lesiones cutáneas, las más frecuentes son la púrpura y la urticaria que son un reflejo de vasculitis ¹⁹³, localizadas preferentemente en las extremidades inferiores.

Histológicamente pueden evidenciarse dos tipos de lesiones que pueden coexistir o presentarse aisladas ⁸⁸:

- a) Infiltrado polinuclear predominante (angeitis necrotizante tipo PAN), en la que con más frecuencia se encuentran anomalías inmunológicas.
- b) Infiltrado linfocitario predominante, en el cual son más raras las

anomalías inmunológicas.

Un 84% de los pacientes presentan anticuerpos antiRo/SS-A en suero⁸⁸.

También con frecuencia se observan eritemas anulares, que pueden adoptar tres formas clínicas de presentación¹⁹⁴:

a) Similares al síndrome de Swett. Son lesiones con bordes sobreelevados y zona central pálida (aspecto de rosquilla). Suelen aparecer en la cara y se han descrito con mayor frecuencia en pacientes japoneses.

b) Similares al lupus eritematoso subagudo, con descamación marginal y tendencia a aparecer en zonas fortoexpuestas. Este tipo de eritema es reproducible con irradiación ultravioleta y con transferencia de anticuerpos anti-Ro/SS-A. Es más frecuente en occidentales que en japoneses.

c) Similares al eritema papular.

Es posible la coexistencia de diferentes tipos de eritemas a la vez¹⁹⁵.

Histológicamente, en los tres tipos se aprecia un infiltrado linfocitario perivascular y perianexial con mezcla de neutrófilos y células plasmáticas. En los similares al lupus eritematosos puede verse, además, hiperqueratosis y desaparición de los procesos interpapilares. En los similares al eritema papular pueden verse tapones córneos. Los infiltrados linfocíticos corresponden mayoritariamente a linfocitos CD4+¹⁹⁶. Es posible encontrar depósitos de inmunoglobulinas o complemento en la membrana basal epidérmica¹⁹⁷. Estos pacientes presentan con mayor frecuencia positividad del anticuerpo anti-Ro (100% casos) y del anti-La (77% de los casos)¹⁹⁴. Se han descrito pacientes con eritema anular recurrente

que presentaban en suero los anticuerpos La/SS-B, característicos del SS, sin que existiera un SS asociado. Esta observación ha permitido sugerir ¹⁹⁸ que estos anticuerpos tendrían diferentes epitopos que darían lugar a diferentes enfermedades, ya que los pacientes afectos de SS con anticuerpos La/SS-B positivos, cursan con eritemas anulares más frecuentemente que los demás. Además se ha visto que los eritemas anulares característicos del lupus eritematoso cutáneo subagudo se asocian también a la presencia de estos anticuerpos pero tienen en cambio diferentes características clínicas e histológicas ¹⁹⁴.

Asociados al SS se han descrito vitíligo, liquen plano y eritema nodoso ¹⁴⁸, siendo excepcional la aparición de un eritema multiforme exudativo ⁸⁸.

9.1.10.- Afección articular:

Pueden darse artralgias o bien poliartrosis no erosiva de pequeñas articulaciones, simétrica e intermitente. ⁸⁸.

9.1.11.- Afección digestiva:

Las manifestaciones digestivas son múltiples ¹⁹⁹. Es posible hallar disfagia discreta. En los casos graves, la disfagia puede asociarse con estrechamiento poscricotiroideo. Se han descrito membranas esofágicas, similares a las observadas en la deficiencia de hierro, y es probable que no tengan carácter premaligno ²⁰⁰.

Se ha descrito aquilia por gastritis crónica atrofica ²⁰⁰⁻²⁰². Buchanan encontró anticuerpos contra las células parietales gástricas, aclorhidria resistente a la histamina y gastritis en varios pacientes afectos de SS ²⁰⁰. La infiltración linfocítica observada en la mucosa gástrica de pacientes con SS, es similar a la hallada en las glándulas salivales ²⁰³. Aunque en el SS puede encontrarse aclorhidria,

es incierta la fuerza de la asociación con la anemia perniciosa.

La pancreatitis es rara. En su variante aguda o crónica recidivante se produce por espesamiento de las secreciones pancreáticas o por fenómenos vasculíticos (la inmunofluorescencia demuestra la presencia de anticuerpos contra el citoplasma de las células de los conductos pancreáticos) ²⁰⁴⁻²⁰⁸. Se han publicado trabajos como el de Cuxart et al ²⁰⁹ en los que se ha observado un grado variable de insuficiencia pancreática. Se han desarrollado varias técnicas como las que utilizan la tripsina inmunoreactiva y el test del PABA que pueden ser útiles para la valoración de la función pancreática exocrina y seleccionar aquellos pacientes subsidiarios de tratamiento oral sustitutivo pancreático ²¹⁰. Nishimori et al prepararon un antígeno pancreático fraccionado utilizando un anticuerpo monoclonal, SP3-1, el cual reaccionaba contra las células ductales de varios órganos exocrinos. La respuesta inmune mediada por células ante este antígeno se estudió mediante test de inhibición de la migración leucocitaria (LMT) en pacientes con pancreatitis crónica, SS y sialoadenitis crónica. Estos test mostraron una sensibilización contra el antígeno pancreático en la mayoría de los pacientes SS sugiriendo que una respuesta inmune a un antígeno común determinante de las células ductales de las glándulas exocrinas, juega un papel interesante en su fisiopatología²¹¹.

El SS puede asociarse a hepatopatía crónica activa y cirrosis biliar primaria con anticuerpos antimitocondriales positivos ^{204,205}. En la actualidad se conoce bien la asociación de enfermedad hepática autoinmune y SS. Los anticuerpos antimitocondriales, un marcador de hepatopatía autoinmune, se detectan en el 10% de los pacientes con síndrome seco (sin AR), comparado con el 0,7% de los pacientes con AR sola ¹⁷⁰.

9.1.12.- Fenómeno de Raynaud:

El fenómeno de Raynaud es una manifestación común del SS (35% de los pacientes) que precede en muchos años a las consecuencias de la sequedad ²¹²⁻²¹⁴. Este fenómeno se observa con la misma frecuencia tanto si existe una enfermedad del tejido conectivo acompañante como si este proceso no existe ¹⁷⁰.

Skopouli et al describieron la prevalencia, clínica, curso y secuelas del fenómeno de Raynaud en pacientes con SS. Compararon la clínica, serología e inmunogenética en pacientes con fenómeno de Raynaud y sin él. Apreciaron que el fenómeno de Raynaud es una manifestación común (33%) en pacientes con SS, precediendo a las manifestaciones de síndrome seco en el 42% de pacientes y sigue un curso pleomórfico; en algunos pacientes (14%) desaparece durante el curso del SS, en otros (30%) la frecuencia de ataques decrece, mientras en un tercer grupo (56%) permanece sin cambios. Las secuelas clínicas locales del fenómeno de Raynaud en pacientes con SS primario son tumefacción en manos y evidencia de pequeñas calcificaciones de los tejidos blandos en las radiografías. No objetivaron úlceras en pulpejos digitales, esclerodactilia ni telangiectasias. Los pacientes con SS primario y fenómeno de Raynaud desarrollaron glomerulonefritis, miositis y neuropatía periférica más frecuentemente que los pacientes sin fenómeno de Raynaud, aunque las diferencias no eran estadísticamente significativas. Finalmente los autoanticuerpos son similares en pacientes con y sin fenómeno de Raynaud, mientras que los pacientes sin fenómeno de Raynaud y SS primario mostraban una asociación negativa aunque no estadísticamente significativa con el aloantígeno HLA-DR4 ²¹²

9.1.13.- Afección genital:

La vaginitis seca puede producir molestias en las pacientes afectas del

síndrome. La moniliasis vaginal grave y recurrente constituyó un problema adicional en algunas pacientes ⁸⁹.

9.1.14.- Alergia a fármacos:

En el SS se ha descrito una predisposición a la alergia a los fármacos. Bloch et al ⁹¹ encontraron que muchos de los pacientes afectos de SS tratados con sales de oro desarrollaron un exantema cutáneo alérgico. En una revisión sobre alergia a penicilina entre pacientes con AR, Williams et al ²¹⁵ hallaron que cuando la AR se acompañaba de síndrome seco, la incidencia de alergia a penicilina se triplicaba hasta llegar al 40%.

9.2.- SÍNDROME DE SJÖGREN SECUNDARIO:

La asociación de SS con AR fue descrita inicialmente por Henrik Sjögren el 1933. Durante los años siguientes se comprobó que las manifestaciones podían encontrarse también en otras enfermedades reumáticas autoinmunes como el LES (Heaton,1959) ²¹⁶, y la esclerodermia progresiva (Lerich,1947) ²¹⁷. Además, se han descrito manifestaciones del SS en la polimiositis, la poliarteritis nudosa ²¹⁸ y la cirrosis biliar primaria ²¹⁹. La incidencia de SS clínicamente aparente en pacientes con AR oscila alrededor del 5%. Sin embargo, usando un cuestionario especial Andonopoulos et al encontraron que el 20% de los pacientes presentaban sequedad ocular y/o xerostomía ²²⁰. El diagnóstico de AR suele preceder al de SS en muchos años. Los pacientes con AR y SS suelen presentar queratoconjuntivitis seca, mientras que es infrecuente el agrandamiento de parótidas o de otras glándulas salivares mayores ²²¹. Por otra parte, las manifestaciones extraglandulares del SS primario, como adenopatías, lesión renal, y fenómeno de Raynaud son bastante raras en los pacientes con AR y SS ²²¹. Estas diferencias claras en la historia natural y las manifestaciones clínicas del SS, según se asocie o no a AR, no se han

hallado en otras enfermedades autoinmunes asociadas a signos de sequedad (LES, esclerodermia) ^{104, 105}. De hecho, los pacientes con SS primario y aquellos con LES pueden presentar manifestaciones comunes, como artralgias, exantema, serositis y glomerulonefritis. Sobre esta base, Heaton concluyó en 1959 que el SS podía constituir una forma benigna de LES ²¹⁶.

10.- DIAGNÓSTICO DEL SÍNDROME DE SJÖGREN:

10.1.-INTRODUCCIÓN:

Los pacientes con SS suelen manifestar sintomatología propia de sequedad de mucosas fundamentalmente ocular, digestiva, orofaríngea y vaginal. Muchas veces son estos síntomas los que sugieren el diagnóstico. No obstante los síntomas son muy inespecíficos y existen muchas situaciones clínicas no relacionadas con el SS que pueden ocasionar sintomatología de sequedad de mucosas (diabetes, fármacos, edad avanzada, sarcoidosis, linfomas o infecciones virales). En la mayoría de pacientes, cuando se manifiestan los síntomas, la enfermedad ya suele estar muy avanzada, con destrucción importante del sistema glandular exocrino. No se conoce un marcador biológico o inmunológico que la defina ⁹³.

10.2.- CRITERIOS CLÍNICOS:

Distintos grupos de investigadores han propuesto varios criterios para el diagnóstico del SS. Por un lado están los criterios estrictos (como los de San Diego), que requieren la evidencia de un proceso autoinmune asociado, con destrucción de tejidos glandulares salivares y lagrimales y por otro lado los que basan sus criterios diagnósticos en el hallazgo de ojos y boca seca sin necesidad absoluta de biopsia glandular o presencia de autoanticuerpos. ²²²⁻²²⁷.

En este estudio hemos seguido los criterios propuestos por Vitali et al ²²⁸. Dado que la enfermedad sigue un proceso crónico, es posible atender a pacientes en momentos evolutivos distintos, cuya expresión clínica y afectación del sistema exocrino (valorado con las exploraciones complementarias) puede ser variable. Todos esos hechos demuestran la dificultad que existe en ocasiones para definir esta entidad. Se precisa un conocimiento muy adecuado de las distintas pruebas complementarias para enmarcarlas en el momento evolutivo de la enfermedad⁹³. Fundamentalmente la estrategia diagnóstica se basa en el estudio del componente ocular y bucal ²²⁹.

A. Síntomas oculares:

La sintomatología clínica ocular es poco específica si bien se han sugerido los tres siguientes síntomas como los más específicos:

- Sensación de sequedad ocular de más de tres meses de evolución.
- Sensación recurrente de "arenilla" en los ojos.
- Utilización frecuente de lágrimas artificiales.

B. Síntomas bucales:

Lo mismo ocurre con la sintomatología clínica oral, también poco sensible, y se ha sugerido el interrogatorio sobre tres síntomas:

- Sensación de sequedad bucal de más de tres meses de evolución.
- Tumefacción persistente o remitente de las glándulas salivales mayores.
- Ingestión abundante de líquidos durante las comidas.

C. Histopatología (1 o más focos de células linfocitarias en glándula salival menor).

D. Pruebas oculares: al menos una de las dos pruebas: Test de Schirmer y RB.

E. Afectación glandular salival (1 de los tres test positivos: gammagrafia salival, sialografia o flujo salival no estimulado)

F. Autoanticuerpos (presencia en el suero de uno de los siguientes autoanticuerpos: anti Ro-SSa, o anti La-SSb, anticuerpos antinucleares o factor reumatoide).

Se considera que existe un SS cuando están presentes 4 de los 6 criterios

10.3.-TEST DIAGNÓSTICOS:

Analizaremos a continuación los distintos test diagnósticos de que disponemos para el estudio del SS:

10.3.1.- Estudio ocular:

La atrofia glandular lacrimal conlleva la disminución de la secreción lacrimal y la lesión descamativa del epitelio conjuntival y corneal. Los test diagnósticos están basados en valorar la secreción lacrimal y el estado del epitelio. Existen una gran variedad de técnicas empleadas para el diagnóstico de la queratitis seca ²³⁰. Según el objeto de su estudio, podríamos resumirlas en tres grupos:

A. Producción lacrimal:

- Valores de lisozima, lactoferrina e IgA lacrimal.
- Test de Schirmer (producción de lágrimas disminuida). Consiste en una tira de papel de filtro de 30 mm de longitud y 5 mm de ancho (en el comercio se dispone de tiras estandarizadas), se dobla 5 mm de un extremo y se cuelga en el párpado inferior en la unión entre los tercios medio y externo, a los 5 minutos se mide la longitud de la zona humedecida, se considera anormal una cifra inferior a 15 mm.
- Biopsia glandular.

B. Las que analizan la calidad de la lágrima (BUT u osmolaridad)

C. Las que estudian la superficie ocular (coloración con rosa de Bengala de la conjuntiva y la cornea o citología).

Esta gran cantidad de técnicas pueden llevar a la confusión. En realidad para el estudio de los pacientes con SS es suficiente practicar el test de coloración con rosa de Bengala (RB) que es la técnica con una mayor especificidad (98%). El clásico test de Schirmer solo posee una especificidad del 72% ²³¹.

La determinación de los niveles de lactoferrina en fluido lacrimal (TFLL) y el tiempo de ruptura (BUT) tienen resultados considerablemente menos seguros. ScT y TFLL producen resultados significativamente diferentes en personas mayores controles, mientras RBS no presenta este inconveniente ²³¹.

Petroutsos et al compararon los test de sequedad ocular y citología conjuntival. Sus resultados mostraron que los pacientes con queratoconjuntivitis

sicca sin SS tenían test lagrimales anormales de forma significativa sin cambios en la citología; los pacientes con queratoconjuntivitis sicca y SS tenían también test lagrimales anormales de forma significativa y sus células epiteliales presentaban metaplasia escamosa ²³².

Roncien et al evaluaron las alteraciones oculares en pacientes con SS mediante test de rosa de bengala. Los resultados se compararon con los obtenidos en voluntarios sanos y se correlacionaron con la calidad (estimada por el tiempo de ruptura) y la cantidad de lágrimas (estimada por el test de Schirmer y el nivel de lactoferrina lacrimal). Los resultados del test de rosa de Bengala no se correlacionaron con los resultados del test de Schirmer ni con los del tiempo de ruptura. Esto concuerda con que el test de Schirmer y tiempo de ruptura no distinguen entre pacientes y controles. En contraste los resultados del test de rosa de Bengala correlacionaban bien con los niveles de lactoferrina lacrimal y anomalías serológicas²³³.

10.3.2- Estudio de la xerostomía

El estudio el componente oral del SS se resume en las siguientes técnicas:

A. La estimulación de la saliva parotidea (utilizando zumo de limón) y el total de saliva sin estimulación suelen estar disminuidos (<1,5 ml en 15 minutos) o ausentes. Sin embargo, la aplicación de estas pruebas en gran número de pacientes con SS no muestra la sensibilidad esperada, cuando los resultados se comparan con los de voluntarios normales del mismo sexo y edad ²³⁴

B. La sialografía puede provocar más incomodidad en el paciente y puede ser sustituida por la gammagrafía ^{231,235}.

C. La gammagrafía salival se realiza utilizando el Tecnecio-99 valorando la captación y excreción del trazador por las glándulas salivales. Posee una especificidad del 79% y una sensibilidad del 87% ^{231,235}. Se dice que es sensible sobre todo cuando se observa asimetría de la función parotídea.

D. La biopsia labial permite valorar la estructura glandular y la infiltración inflamatoria. Se considera patológica cuando existen uno o más focos en 4 mm² de glándula. El foco se define por la acumulación de más de 50 linfocitos. La biopsia labial tiene una especificidad del 86% y una sensibilidad del 82% ^{231,235}.

E. Las técnicas de inmunohistoquímica en la glándula salivar menor puede ser de ayuda también en los casos dudosos o iniciales del SS. El infiltrado linfocitario en pacientes con SS es de predominio CD4 y los linfocitos pueden expresar moléculas de activación (HLA-DR, CD25). En pacientes con enfermedad autoinmune sin expresión clínica de SS pueden presentar una sialoadenitis inmune. El estudio inmunohistoquímico de estos pacientes demuestra que en el infiltrado linfocitario existe un predominio de CD4 sobre CD8 y algunos de estos linfocitos puede expresar moléculas de activación. Estos pacientes podrían pertenecer a estados iniciales en el desarrollo de un SS ²³⁶⁻²³⁸. Las características principales en el SS definido serían la presencia de focos linfocitarios con predominio de CD4 y la expresión de moléculas de activación en el epitelio glandular ²³⁹.

F. Ecografía parotídea permite la observación de:

- Múltiples áreas hipoecoicas (MHA) de 2 a 5 mm de diámetro dentro de las glándulas en el 43 % de los pacientes con enfermedad de severidad intermedia.
- Glándulas parótidas homogéneas o ligeramente no homogéneas en pacientes en fase precoz de la enfermedad.
- Marcada falta de homogeneidad en pacientes con enfermedad avanzada.

El seguimiento con ecografía sugiere a algunos autores que MHA son característicos del SS y que la ecografía es útil en el seguimiento de la enfermedad y en la respuesta al tratamiento²⁴⁰⁻²⁴³. Esto también ha sido estudiado en pacientes con VIH²⁴⁴.

G. SPECT de glándula parótida: Nakamura et al realizaron esta técnica en pacientes con SS y voluntarios sanos. En los controles y en los grupos de probable SS la tasa de captación de la glándula submandibular y parótida por SPECT (S/P ratio) era menor de 1. En el grupo de SS definido la tasa era mayor de 1. Es más, la tasa en todos los pacientes con sialectasia, que es característica de SS, era mayor de 1. El análisis de las glándulas parótidas normales mostró un lento incremento de la captación y las glándulas submandibulares normales tenían un rápido incremento en la captación. En el grupo con SS definido, se observó un patrón de lento incremento tanto en las submandibulares como en las parótidas. Estos resultados sugieren que la tasa S/P mediante SPECT salivar pueden mejorar los criterios de diagnóstico del

SS²⁴⁵.

10.4.- CAPILAROSCOPIA EN EL SD.DE SJÖGREN:

El síndrome de Sjögren puede ir asociado a otras conectivopatías, entre ellas la esclerodermia. Actualmente la capilaroscopia periungueal desempeña un papel clave para el diagnóstico precoz de la esclerodermia.

En el repliegue cutáneo subungueal, las papilas dérmicas se asientan sobre la matriz y la meseta ungueal, llevando consigo sus capilares, disponiéndose de forma paralela a la superficie epidérmica. Los capilares se presentan bajo la forma de una o dos filas de bucles, paralelas entre ellas y al eje del dedo. Cada bucle presenta dos ramas, una aferente de 8 a 10 micras de diámetro y otra eferente más gruesa, de 10 a 14 micras. Estas dos ramas están unidas por un segmento transicional o intermedio que representa el vértice de la horquilla. La densidad de capilares visibles es de 9 a 13 asas por mm.

Una de las anomalías más comunes y específicas es la presencia de megacapilares. Poseen un diámetro irregular que puede ir desde las 50 a 200 micras. Por lo general son cortos y suelen adoptar el aspecto de una horquilla de pelo, pero más achatada en el vértice obtuso y con sus dos ramas más distantes. La presencia de megacapilares es muy alta en dermatomiositis, aunque puede constatarse también en la esclerodermia, el lupus eritematoso y los síndromes de superposición.

10.4.1.-Utilidad de la capilaroscopia:

A.- Estudio del fenómeno de Raynaud: Entre los accesos, la capilaroscopia está próxima a la normalidad, a veces en pacientes con accesos frecuentes

puede observarse una pequeña disminución de la densidad capilar o pequeñas hemorragias capilares. Si se le pide al paciente que introduzca la mano en agua a 10° C durante 3 minutos, se obtiene una hipoirrigación capilar marcada. La apreciación de anomalías llamativas en pacientes con un fenómeno e Raynaud aparentemente primario debe hacer sospechar la existencia de otra enfermedad sistémica con expresión clínica poco desarrollada.

B.- Estudio de la esclerodermia: En cuanto a la evolución de la microangiopatía esclerodérmica podemos adoptar la clasificación evolutiva de Carpentier, que la distribuyó en 4 estadios:

* Estadio I:

- Totalmente subclínico.
- Anomalías morfológicas capilares moderadas, diseminadas y distales:
 - Distrofia aneurismal del vértice del bucle.
 - Asas cortas y abiertas en U.
 - Éstasis en los capilares afectados.
- Signos mayores o menores de evolutividad no específica:
 - Hemorragias capilares.
 - Edema pericapilar.
 - Trombosis capilares.

* Estadio II:

- Densidad capilar disminuida.
- Megacapilares

- Capilares regresivos, filiformes.
- Signos de evolutividad: hemorragias capilares, edema pericapilar.

* Estadio III:

- Densidad capilar muy disminuida, inferior a 6 por mm
- Megacapilares
- Capilares regresivos
- Signos de evolutividad.

* Estadio IV:

- Zonas avasculares numerosas e importantes.
- Signos de evolutividad escasos.

C.-Estudio de la dermatomiositis: Las microtelangiectasias periungueales son un signo clásico de las dermatomiositis. Estas corresponden, en capilaroscopia, a unos megacapilares análogos a los encontrados en la esclerodermia pero, habitualmente, mucho más bizarros. Las hemorragias capilares son frecuentes.

D.-Estudio del LES: La capilaroscopia es en ocasiones casi normal. Puede observarse un aumento en la longitud de los bucles y tortuosidades en forma de tirabuzón.

10.5.- ESTRATEGIA DIAGNOSTICA:

El diagnostico del SS se basa en la presencia de xerostomía, sequedad ocular y agrandamiento de parótidas, aislados o en combinación. La asociación con otras colagenosis conduce al diagnostico de SS secundario.

Ante la sospecha de un SS, una estrategia diagnóstica adecuada sería practicar primero el test de rosa de Bengala, posteriormente gammagrafía salival y en último término biopsia labial. En la mayoría de los casos el diagnóstico se confirma mediante la biopsia de glándulas salivares menores. Aunque estos criterios forman la definición del SS propuesta por Bloch et al ⁹¹ en 1965, con la adición de la biopsia de glándulas salivares menores como un elemento diagnóstico esencial, podría llegarse al diagnóstico del SS sin practicar biopsia labial, si en RB y la gammagrafía fueran positivas una vez descartadas las otras causas que pueden provocar un síndrome seco ²⁴⁶.

Aguilar et al compararon los resultados de la citología de conjuntiva (CC) y los resultados de biopsias de glándulas salivares (BGS) con la citología de la mucosa bucal (CMB). La tasa de concordancia entre BGS y CMB fue del 97 %, por lo que el uso de esta última técnica podría ser útil en pacientes con historia consistente antes de proceder a la biopsia ²⁴⁷.

11. - DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DEL SD. DE SJÖGREN:

El diagnóstico diferencial incluye otras enfermedades que pueden causar sequedad ocular, xerostomía y agrandamiento de parótidas ¹¹⁵ (Tabla 4).

Tabla 4.		
Diagnóstico diferencial de los componentes del complejo de sequedad.		
Xerostomía	Queratoconjuntivitis seca	Agrandamiento de parótidas
* Transitoria Fármacos - Psicoterapeúticos - Parasimpaticolíticos - Hipotensores Infecciones víricas Deshidratación Diabetes Traumatismos Psicógena (miedo, depresión)	Anomalías de lágrimas Deficiencia de mucina - Inflamación - Toxicidad - Hipovitaminosis A Deficiencia acuosa - Inflamación, - Ausencia - Malformación - Neurológico - Sd. de Sjögren.	* Unilateral Neoplasia Infección bacteriana. Sialadenitis crónica.
* Crónica Irradiación terapéutica Sarcoidosis Ausencia o malformación de glándulas. Síndrome de Sjögren	Deficiencia de lípidos - Blefaritis crónica - Déficit congénito Trastorno párpados. Anomalía del parpadeo. Cicatrices palpebrales. Anomalía neurológica Anomalía supf. corneal. Anestesia de la cornea Irregularidad epitelial	* Bilateral Infección vírica: - Parotiditis, gripe, - Epstein-Barr, - Coxsackie A, - Citomegalovirus, VIH Linfoma Sarcoidosis o tuberculosis Otros trastornos: - Diabetes mellitus, - Hiperlipoproteínemia, - Cirrosis, pancreatitis - Hipofunción gonadal, - Acromegalia - Parotiditis recurrente - Síndrome de Sjögren

11.1. Sarcoidosis:

La sarcoidosis es uno de los procesos que puede imitar el cuadro clínico del SS ²⁴⁸. Sin embargo, la biopsia de las glándulas salivares menores revela

granulomas no caseificantes. Además estos pacientes no presentan autoanticuerpos séricos contra los antígenos Ro(SS-A) o La(SS-B).

11.2. Hepatitis C, Infección VIH:

Debe tenerse en cuenta que con los criterios anteriormente expuestos puede diagnosticarse un SS en dos enfermedades muy prevalentes en nuestro medio: las infecciones por el virus C de la hepatitis (VHC) ⁹³ y el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)¹²⁹. La relación entre VHC y el SS no está demostrada si bien en pacientes con SS deberá descartarse siempre una infección por el VHC, sobre todo en pacientes con discretos aumentos de transaminasas. Los pacientes infectados por el VHC pueden presentar queratitis seca, gammagrafía salival alterada y biopsia labial indistinguible del SS primario. Los pacientes con VIH pueden presentar también un síndrome seco y la histopatología convencional de la biopsia labial puede ser idéntica a la del SS primario, aunque los estudios inmunohistoquímicos pueden ayudar a diferenciarlos dado que en estos pacientes existe un predominio de células B y linfocitos CD8+ ²⁴⁹.

Schioldt et al. estudiaron a pacientes con VIH y síndrome seco. Definieron la asociación de VIH con enfermedad glandular salival como la presencia de aumento de una o más glándulas salivares mayores y/o función salivar disminuida en un individuo infectado de VIH. Estudiaron la sialoquímica de la saliva parotídea estimulada de pacientes con VIH asociado a enfermedad glandular salivar y aumento de glándula parotida bilateral, y compararon estos hallazgos con controles VIH negativos, individuos VIH positivos sin afección glandular salivar e individuos con SS. Los pacientes con VIH asociado a enfermedad glandular salivar tuvieron un descenso significativo de los niveles de proteína salival con aumento de la IgA salivar, lisozima y albúmina comparado con los controles VIH negativos. No había cambios en la concentración de electrolitos. La sialoquímica

entre los pacientes con VIH asociado a enfermedad glandular salivar no estaba relacionado con el grado de inmunosupresión y no cambió en un período de 6 meses. Los cambios observados fueron similares a los de los individuos con SS pero menos pronunciados. Las características clínicas, histológicas y sialoquímicas de VIH asociado a enfermedad glandular salivar y SS sugieren que ambas comparten mecanismos patogénicos comunes ²⁵⁰.

11.3. Otras:

Entre las demás entidades médicas que deben descartarse se incluyen amiloidosis primaria ²⁵¹, hiperlipoproteinemias (tipo II,IV,V) ²⁵², enfermedad del injerto contra huésped crónica ²⁵³, causa medicamentosa (ingesta prolongada de psicotropos, anticolinérgicos o antihipertensivos), radioterapia previa, linfoma preexistente, enfermedades neurológicas, displasias ectodérmicas, síndrome de Down y aplasia glandular ⁸⁸.

12.- DATOS DE LABORATORIO EN EL SD. DE SJÖGREN

12.1.- HEMOGRAMA:

A. Anemia:

El 25-50% de los pacientes con SS presentan anemia normocrómica, normocítica, leve, propia de las enfermedades crónicas⁸⁶.

B. Leucopenia:

Se encuentra leucopenia en el 10% de los casos⁸⁶,

C. Linfocitos:

Sawada et al.²⁵⁴ estudiaron las concentraciones de moléculas solubles CD4 (sCD4) y CD8 (sCD8) en pacientes con SS y en pacientes con LES junto con una población control sin estos síndromes y observaron que la concentración de CD4 estaba significativamente aumentada en pacientes con SS tanto primario como secundario si se comparaba con los sujetos controles. Una baja o alta concentración de CD8 se correlacionaba significativamente con la presencia de anticuerpos anti-SS-A o hipocomplementemia respectivamente. Una correlación significativa similar se observaba entre una concentración elevada de CD4 e incremento de los niveles séricos de IgG. En pacientes con LES, los niveles de CD4 y CD8 estaban incrementados de forma significativa. Estas observaciones representan la primera evidencia de un incremento en el nivel de CD4 y descenso del nivel de CD8 y su asociación con anomalías inmunológicas en el SS. Los aumentos o descensos de estas moléculas solubles pueden jugar un papel patogénico en el SS.

Jamin et al estudiaron el aumento de la frecuencia de células CD5+ en AR y SS primario y la expresión de la molécula estaba disminuida en las células T de algunos pacientes con SS, esto les llevó a emitir la hipótesis de que habría un recambio acelerado de CD5 en estos trastornos²⁵⁵.

D. Trombopenia:

La trombocitopenia es infrecuente⁸⁶.

E. Eosinofilia:

También se ha descrito eosinofilia^{91,170}, que debe alertar al médico sobre

la posibilidad de la existencia de sensibilidad a los fármacos, una anomalía que es frecuente en este proceso patológico ⁸⁹.

E. VSG:

El aumento de la VSG es un dato común en estos pacientes (80%) ⁸⁶.

12.2.- PROTEÍNA C REACTIVA:

Algunos autores encuentran que los niveles de proteína C reactiva no están elevados en SS primario, pero si en los pacientes con AR y SS ²⁵⁶.

12.3.- GAMMAGLOBULINAS:

El SS es una enfermedad caracterizada por activación de las células B; así pues la hipergammaglobulinemia se incluye entre los datos serológicos más destacados y comunes y se encuentra en el 80% de los pacientes con SS primario ⁸⁶, usualmente se observan aumento significativos en los niveles de IgM, IgA, IgA secretora ²⁵⁷.

12.4.- CRIOGLOBULINAS:

El 30% de los pacientes con SS primario tienen crioglobulinemia tipo II, en la que el componente monoclonal es un FR IgMk. ²⁵⁸. La presencia de crioglobulinas guarda relación con la afección extraglandular y con la presencia de autoanticuerpos anti Ro (SS-A) y contra el FR. Aparte de las crioglobulinas monoclonales se han encontrado cadenas ligeras o inmunoglobulinas monoclonales u oligoclonales en suero y orina de pacientes con SS primario y manifestaciones extraglandulares y sin neoplasia linfoide franca ^{259,260}. Estos datos sugieren que los pacientes con SS primario y manifestaciones sistémicas expresan hiperreactividad

de las células B policlonales, oligoclonales y monoclonales antes de desarrollar una neoplasia linfoide franca.

12.-5. FACTOR REUMATOIDE:

El FR se detecta en aproximadamente el 80% de los pacientes con SS primario ⁸⁶ y se aproxima al 100% en el SS asociado a AR ^{89, 261}.

12.6.- AUTOANTICUERPOS:

Los sueros hipergammaglobulinémicos contienen una plétora de autoanticuerpos contra autoantígenos organoespecíficos y no organoespecíficos^{89,115} (Tabla 5).

Tabla 5. Prevalencia de Anticuerpos en el SS	
Autoanticuerpos no organoespecíficos	Autoanticuerpos organoespecíficos
Factor reumatoide Componentes nucleares (AAN) Ro (SS-A) La (SS-B) uRNP RAP Células LE Anti DNA Antimitocondriales y antimúsculo liso	Glándula o conducto salival Ac. Antimicrosomales tiroideos Tiroglobulina Hematíes Fosfatasa ácida prostática Células parietales gástricas Test de Coombs

12.6.1.- No organoespecificos:

A. Anti-Ro (SS-A) y Anti-La(SS-B):

En una alta proporción de pacientes con SS se han encontrado 2 autoanticuerpos dirigidos contra los antígenos celulares extraíbles Ro (SS-A) y La(SS-B), así en alrededor del 75 % de pacientes con SS primario poseen anticuerpos anti-Ro, comparados con el 3% de los pacientes con AR ^{262, 263}. Estos anticuerpos no son específicos del SS y pueden hallarse en otras muchas enfermedades autoinmunes ^{115, 263}. Aunque se ha descrito una relación estrecha entre anticuerpos anti Ro (SS-A) y diversas manifestaciones patológicas, como leucopenia, púrpura e hipergammaglobulinemia¹⁷⁴, no existen pruebas convincentes de su participación directa en la inmunopatogenia de la enfermedad.

B. Anti DNA

Los anticuerpos anti DNA son normales en la mayoría de los casos de SS, incluyendo aquellos con LES ^{262, 264}.

C. Antimitocondriales y Anti-músculo liso.

Los anticuerpos antimitocondriales se encuentran en el 5-10% de los pacientes y los anticuerpos anti-músculo liso se encuentran ocasionalmente aunque tienen poco significado clínico ¹⁷⁰.

12.6.2.- Organoespecificos:

A. Anti-Tiroglobulina y Anti-microsomas tiroideos

Los anticuerpos contra la tiroglobulina y los microsomas tiroideos pueden

encontrarse hasta en el 33 % de los pacientes. Aunque las mayores series de pacientes afectados de SS incluyen aproximadamente un 10% con enfermedad tiroidea ^{91,165} y a pesar de las semejanzas anatomopatológicas entre tiroiditis y SS, la evidencia en favor de una asociación entre las dos enfermedades no es concluyente. Se ha demostrado que los pacientes con enfermedad tiroidea no muestran una prevalencia aumentada de SS ²⁶⁵.

B. Anti-células parietales gástricas

La prevalencia de anticuerpos contra las células parietales gástricas puede estar aumentada en el SS aunque al igual que sucede con la enfermedad tiroidea, todavía no está clara la relación entre SS y anemia perniciosa ⁸⁹.

C. Anti-conductos salivales

Los anticuerpos contra los conductos salivales pueden demostrarse en aproximadamente la mitad de los pacientes, aunque se desconoce su significado patológico ^{203,266}. De forma extraña parecen confinados a los casos con AR y faltan en los pacientes con síndrome seco solo ⁸⁹.

12.7.- ANTÍGENOS HLA

Los estudios de inmunogenética han demostrado un aumento de la prevalencia de antígenos HLA-B8, DR3 y DW52 en pacientes con SS primario en comparación con controles ²⁶⁷. Sin embargo no ocurre siempre y los pacientes griegos y japoneses presentan frecuencias más altas de los aloantígenos DR5 y DRW53 respectivamente ^{268,269}.

En nuestra región se ha encontrado una asociación significativa entre SS

primario y HLA-Cw7, HLA-DR3 y HL-DR11. En los pacientes con autoanticuerpos anti-SSA/Ro se encontró una asociación con HLA-DR3. Todos los pacientes HLA-DQ2/DQ6 tenían anti-SSA/Ro. En los pacientes anti-SSA/Ro negativos no había asociación con HLA-DR3. HLA-DR3 estaba asociado con la presencia de autoanticuerpos anti-SSB/La pero no era significativo²⁷⁰

12.8.- BETA-2 MICROGLOBULINA:

Se ha observado que los niveles de Beta-2 microglobulina sérica están mucho más elevadas en los pacientes con SS que en los controles²⁷¹

13.- EVOLUCIÓN DEL SD. DE SJÖGREN

El curso del SS es muy variable. La enfermedad puede estabilizarse, aparecer una colagenosis, o bien surgir fenómenos vasculíticos y neurológicos (20% de casos).

Se habla de pseudolinfoma⁹², cuando la proliferación linfocitaria, afecta múltiples a estructuras parenquimatosas de órganos no linfoides. El órgano más frecuentemente afectado es el pulmón aunque pueden afectarse otros.

La complicación más grave del SS es la progresión hacia un linfoma. Bunim y Talal describieron en 1969, tres casos de linfoma y uno de macroglobulinemia de Waldestron entre 58 pacientes con SS²⁷². Quince años más tarde, un estudio epidemiológico cuantificó la incidencia de linfoma maligno en el SS y demostró que el riesgo de linfoma maligno era 44 veces mayor en los pacientes con SS que en la población normal^{273,274} y más elevado en el SS primario que en el secundario. Se estima que el riesgo es de alrededor de un 5% a los 8 años del diagnóstico. Puede ocurrir en cualquier momento evolutivo de la enfermedad, siendo el riesgo

mayor en aquellos pacientes que presentan tumefacción parotídea, esplenomegalia, linfadenopatías o que han recibido quimioterapia o radioterapia para tratamiento de la enfermedad. En estos casos hay infiltrados linfocitarios en la mayoría de parénquimas. Los linfomas más frecuentes son los no Hodgkin y la macroglobulinemia de Waldenström. Existen unos marcadores de evolución a linfoma que se encuentran reflejados en la tabla 6 ⁸⁸.

Tabla 6. MARCADORES CLÍNICOS Y BIOLÓGICOS DE EVOLUCIÓN A LINFOMA	
* Clínicos:	<ul style="list-style-type: none"> - Alteración del estado general. - Fiebre. - Adenopatías o esplenomegalia - Aumento de la tumoración parotídea.
* Biológicos:	<ul style="list-style-type: none"> - Disminución de las IgM. - Disminución de la cifra de Ig. - Negativización de los anticuerpos. - Negativización del factor reumatoide. - Elevación de la beta-2 microglobulina sérica. - Aparición de una banda monoclonal.

El estudio inmunohistológico de las biopsias de pacientes con SS y linfoma reveló que los linfomas solían ser de células B y que de modo habitual expresaban inmunoglobulinas IgMκ en el citoplasma ^{275, 276}. Los linfomas pertenecen a dos tipos principales, según estén compuestos de células B muy indiferenciadas o de inmunocitos linfoplasmocitoides bien diferenciados.

Pavlidis et al estudiaron la progresión a linfoma de pacientes con SS y observaron que los linfomas de No-Hodgkin de bajo grado y especialmente los inmunocitomas son los linfomas más conocidos y tienden a desarrollarse muy lentamente y pueden regresar espontáneamente, por lo tanto pueden indicarse medidas conservadoras en estos pacientes con enfermedad localizada ²⁷⁷.

Pisa et al encontraron una frecuencia incrementada de traslocación t(14;18) en el proto-oncogén bcl-2 de pacientes con SS y linfoma no-Hodgkin mediante técnicas de reacción en cadena de la polimerasa (PCR). Concluyen diciendo que la gran sensibilidad de la PCR puede ser útil para detectar precozmente los linfomas en pacientes con SS²⁷⁸.

II.- OBJETIVOS DEL TRABAJO

Durante los años de seguimiento de la población expuesta a sílice hemos apreciado un aumento progresivo en la frecuencia y la variabilidad en la expresividad de este síndrome de tal manera que sus manifestaciones intrínsecas se han comportado en muchas ocasiones como elementos predictivos de síndromes sistémicos más complejos. Por otra parte referencias específicas al síndrome seco, en nuestros propios trabajos, han despertado el interés de autores de primera línea en el estudio de las enfermedades sistémicas^{279, 280}. Todo ello nos ha inducido a dedicar una especial atención a las manifestaciones clínicas del síndrome seco en pacientes con exposición laboral a sílice, con el objetivo de valorar los siguientes aspectos:

1) Estudiar el síndrome seco desde el punto de vista de las manifestaciones clínicas (específicas de síndrome seco o relativas a procesos asociados) e inmunológicas y sus relaciones con diferentes parámetros (edad, sexo, tiempo de exposición, etc).

2) Reconsiderar los criterios para catalogar a este tipo de pacientes con unos diagnósticos más concreto que puedan permitir conocer la evolución y pronóstico de la enfermedad.

3) Determinar si la detección precoz de la aparición de síndrome seco puede influir en la evolución de la enfermedad o como elemento discriminativo de pacientes que posteriormente desarrollarán otras conectivopatías.

III.- MATERIAL Y MÉTODO

1. DISEÑO GENERAL:

Se ha realizado un estudio lineal, clínico e inmunológico, acerca de 124 pacientes que habían trabajado en una misma fábrica de la provincia de Sevilla dedicada a la fabricación de detergente para uso doméstico en cuya elaboración se utilizaba cuarzo. La recogida de datos se inició en enero de 1986 y se cerró en marzo de 1996. La empresa había dejado de fabricar este producto en el año 1970 y la mayoría de pacientes ya no trabajaba en ella. Con los 50 primeros pacientes se había realizado ya un estudio transversal acerca de las distintas manifestaciones de naturaleza autoinmune que presentaban.

2.- ANAMNESIS Y EXPLORACIÓN FÍSICA:

3.- DATOS EPIDEMIOLÓGICOS:

3.1.- Antecedentes familiares de conectivopatías o exposición a sílice.

3.2.- Antecedentes personales:

- Tabaquismo.
- EPOC.
- Tuberculosis pulmonar.
- Toma de anticonceptivos.

3.3.- Tiempo de exposición a ambiente con sílice.

3.4.- Latencia hasta la aparición de los síntomas.

3.5.- Tiempo de evolución de la enfermedad

4.- MANIFESTACIONES CLINICAS:

4.1.- Cutáneo-mucosas:

- Esclerosis generalizada o localizada.
- Esclerodactilia.
- Ulceras digitales y/o mucosas.
- Eritema malar, fotosensibilidad.
- Telangiectasias, discromías, calcinosis.
- Vasculitis.

4.2.- Fenómeno de Raynaud

4.3.- Del aparato locomotor:

- Artritis, artralgias.
- Rigidez matutina
- Síntomas musculares.
- Radiología.

4.4.- Neurológicas:

- Síntomas de afección de SNC (incluidas psicosis y convulsiones)
- Mononeuropatía.
- Polineuropatía.

4.5.- Digestivas:

- Disfagia, regurgitación, pirosis.
- Hepatoesplenomegalia.
- Diarrea, malabsorción.

4.6.- Oculares:

- Síntomas subjetivos: sensación de arenilla, picor, fotofobia, enrojecimiento, dolor, tumefacción de párpados.

4.7.- Orales:

- Síntomas subjetivos: sequedad de lengua, boca, labios, disfagia.
- Hipertrofia parotídea.

4.8.- Del aparato respiratorio:

- Tos, disnea,
- Roce pleural, crepitantes, cor pulmonale.

4.9.- Cardíacas:

- Dolor pericárdico.
- Insuficiencia cardíaca.
- Arritmias.

5.- EXÁMENES COMPLEMENTARIOS:

5.1.- HEMOGRAMA: (Autonalizadores Symex E-400 y Technicon H-1 system): Hemoglobina, hematocrito, volumen corpuscular medio, hemoglobina corpuscular media, concentración de hemoglobina corpuscular media, hematíes, leucocitos, linfocitos, plaquetas.

5.2.- VELOCIDAD DE SEDIMENTACIÓN GLOBULAR: (Analizador Diesse Ves Matic.Menarini).

5.3.- ANALISIS GENERALES: (Autoanalizador Hitachi 720): Glucosa, urea, creatinina, GOT, GPT, GGT, bilirrubina total, directa e indirecta, trigliceridos, colesterol, colinesterasa. Sodio y potasio.

5.4.- PROTEINAS TOTALES. INMUNOELECTROFORESIS de proteínas plasmáticas. (Olimpus)

5.5.- ANALISIS ELEMENTAL DE ORINA: (autoanalizador Clinitest 200 con tiras reactivas Ames): Leucocitos, hematíes, proteínas, nitritos.

5.6.- FACTOR REUMATOIDE tipo Ig M, PROTEINA C REACTIVA. (Técnica de aglutinación en partículas de latex, Singer y Plotz).

5.7.- COMPLEMENTO: C3 y C4. (Técnica de nefelometría por rayos laser).

5.8.- CRIOGLOBULINAS, CRIOFIBRINÓGENO, CRIOAGLUTININAS:

- Método:

Se extraen dos tubos con 5 cc de sangre. Uno de ellos lleva incorporado DTA. El procesamiento se realiza en todos los casos dentro de la media hora posterior a la extracción manteniendolos a una temperatura constante de 37°C. Del tubo sin EDTA se extrae el suero para determinación de las crioglobulinas y las crioglobulinas. Del tubo que lleva incorporado EDTA se separan los elementos formes y en el plasma resultante se determina el criofibrinógeno. Los sueros simples se obtienen despues de la centrifugación de la sangre total coagulada a 37°C a 1500 r.p.m. durante 10 minutos. Las proteínas totales se miden por absorción de luz ultravioleta a 280 nm y 260 nm según el método de

Warburg y Christian.

- Valoración:

Se da valor a la máxima dilución en que aparece crioprecipitado (se consideran patológicas diluciones por encima de 1/32).

5.9.- FERMENTOS MUSCULARES:

5.10.- ANTICUERPOS ANTINUCLEARES.

Todos los sueros estudiados fueron sometidos a inmunofluorescencia indirecta (IFI) sobre un sustrato triple de rata (estómago, riñón e hígado) a partir de una dilución de 1:20. En paralelo, los sueros fueron enfrentados a la línea Hep2 para la identificación de estructuras no visibles en rata. Los sueros que resultaron positivos por cualquiera de estas pruebas, fueron testados frente a *Crithidia luciliae* para la detección de anticuerpos anti DNA nativo. Los sueros con título de anticuerpos antinucleares superior a 1:80 o con un patrón de inmunofluorescencia sugestivo de actividad anti ENA (antígenos nucleares extraíbles) fueron estudiados por inmunoelectroforesis de contracorriente (IEC) y/o inmunodifusión (ID).

5.11.- RADIOGRAFIA POSTEROANTERIOR Y LATERAL DE TORAX

5.12.- ESTUDIO FUNCIONAL RESPIRATORIO:

- Espirografía convencional: espirógrafo de campana de 9 litros Volumograph-Mijhardt. Volumen corriente (VC), volumen espiratorio forzado en 1 segundo (FEV1), capacidad funcional residual, volumen residual (RV), capacidad pulmonar total (TLC), MMEF.
- Resistencia de la vía aérea con pletismógrafo corporal Jaeger de volumen

y frecuencia respiratoria constante.

- Presión muscular inspiratoria: medición de la presión en la boca mediante transductor de presión.

- Presión muscular máxima inspiratoria: mediante transductor de presión.

- Difusión de CO: analizador de CO, analizador de He, transductor de flujo volumen. El gas inspirado está formado por una mezcla de CO al 0,3%, He al 9% y el resto aire. Se miden los porcentajes de CO y He en la bolsa de recogida y se determina la difusión de CO por medio de fórmula que tiene en cuenta edad en años y el peso del sujeto

5.13.- ESTUDIO DE SÍNDROME SECO:

5.13.1. Estudio oftalmológico

A. Test de Schirmer:

Medición de la secreción lagrimal total (basal y refleja). Se utilizó papel de filtro Whatman del nº41, de 5 mm de ancho por 30 mm de largo. Colocamos la tira de papel de filtro sobre el párpado inferior, entre el centro y tercio externo. Al cabo de 5 minutos, retiramos el papel y medimos la cantidad humedecida a partir del extremo doblado de la tira, se considera anormal una cifra inferior a 15 mm.

B. Exploración ocular con lámpara de hendidura:

- Presencia o ausencia de blefaritis.
 - Presencia o ausencia de micelas lipídicas en la superficie de la apertura palpebral.
 - Existencia de bandas mucinosas o residuos mucinosos precorneales situados en los fondos de saco conjuntivales.
 - Medida del menisco lacrimal del párpado inferior.
 - Estado de la superficie del repliegue semilunar.
 - Presencia o ausencia de hiperhemia conjuntival y persistencia o no de coloración después de la instilación de colorantes.
 - Examen de la superficie corneal antes y después de instilación de colorantes.
-
- Test con colorante rosa de Bengala: muestra el efecto de la insuficiencia lacrimal sobre las conjuntivas y córnea. Puede dar falsos positivos en casos de conjuntivitis bacteriana y falsos negativos en pacientes afectados de QCS que desarrollan su trabajo en ambientes humidificados.
-
- Coloración con fluoresceína: detecta las zonas de disociación celular patológica y permite observar con mayor facilidad la altura del menisco lacrimal y el tiempo de ruptura de la película lacrimal precorneal.

5.13.2. Estudio de función salivar:

A. Flujo salivar no estimulado:

Medida de la cantidad de saliva producida de forma espontánea por el

paciente durante 15 minutos. Se considera patológica si es inferior a 1,5 ml.

B. Gammagrafia:

- Método:

Con el paciente en ayunas se administran por vía endovenosa 7 milicurios de Tc99 m-pertecnato. Se obtienen vistas en gammacámara a los 5,20,40 y 60 minutos.

Se valora la captación del trazador en glándulas salivares y su eliminación a cavidad oral.

- Interpretación:

La interpretación de los resultados se valora con arreglo al establecimiento de cuatro estadios:

- Estadio I: Captación normal en glándulas salivares y actividad oral superior a glándulas salivares en el minuto sesenta.
- Estadio II: Captación normal en glándulas salivares y actividad similar en cavidad oral en el minuto sesenta.
- Estadio III: Captación normal o ligeramente disminuida en glándulas salivares y disminución de actividad en cavidad oral respecto a glándulas salivares en el minuto sesenta.
- Estadio IV: No hay incorporación del trazador en glándulas salivares.

Se considera patológica la dinámica salivar a partir del estadio II.

C. Biopsia:

Estudio biopsico de glándula salivar accesoria, evaluada según la escala de Chisholm-Mason:

- Clase I: Glándula salivar normal con unos cuantos linfocitos.
- Clase II: Glándula salivar con infiltrado linfoide disperso que contiene menos de un foco por cada mm².
- Clase III: Glándula salivar con un foco por cada mm².
- Clase IV: Glándula salivar con más de un foco por cada 4 mm².

Se considera patológica cuando existen uno o más focos en 4 mm² de glándula. El foco se define por la acumulación de más de 50 linfocitos.

5.14.- ESTUDIO DE MOTILIDAD ESOFÁGICA:

5.14.1.- Tránsito baritado de esófago, estómago y duodeno según técnica convencional.

5.14.2.- Esofagomanometría:

Mediante sonda de triple luz, separadas entre sí cinco centímetros y profundidas constantemente por una corriente de agua, con conexión a un transductor de membrana. Todo el sistema va conectado a un polígrafo Hewlett-Packard 7754 B System que registra las variaciones de presión en el esófago. Se valoraron:

- Esfínter Esofágico Inferior: presión basal y relajación.
- Cuerpo esofágico: Presión basal del cuerpo esofágico. La existencia o no de ondas peristálticas. Su valor en mm de Hg, su duración en segundos y el caracter secuencial de dichas ondas.
- Esfínter esofágico superior: datos de tono y función, sinergia faringo-esofágica.

5.14.3.- Estudio Isotópico de esófago:

Se administraron 150 mC de Tc-99M coloidal diluidos en 15 ml de agua, mediante una sonda de deglución. Se obtuvieron imágenes con secuencias de 1 frama/segundo durante 60 segundos y 1 frama cada 15 segundos durante 10 minutos. Se valoró el tiempo que transcurre desde que el bolo radiactivo aparece en el esófago hasta la reducción de la actividad en un 90%. Se considera patológico si el tiempo de tránsito esofágico es menor de 15 segundos. Simultáneamente se analiza la secuencia del bolo radiactivo en los tres tercios del esófago.

5.15.- CAPILAROSCOPIA DEL LECHO UNGUEAL.:

Se utiliza un microscopio binocular estereoscópico M 2, Eschenbach. Empleamos un objetivo de 4 aumentos y ocular de 10 aumentos (40 aumentos en total). Se emplea iluminación reflejada mediante una fuente de luz fría (Lámpara Tunsgam de 5W) con ángulo de incidencia modificable para conseguir la máxima luminosidad.

Colocamos al paciente sentado, con la mano aproximadamente a la altura del corazón, en completa inmovilidad. Preparamos la superficie cutánea con una solución de aceite de cedro, que juega un papel adaptador a la impedancia luminosa. Examinamos la unión del repliegue sub-ungueal de cada uno de los 10 dedos, cuando es posible, aunque sobre todo del anular de la mano no dominante por estar relativamente protegido de los traumatismos. Realizamos medida y morfología de los capilares, y ambiente tisular pericapilar. Los resultados se recogen en una ficha especialmente confeccionada.

6.- CRITERIOS DE CLASIFICACIÓN:

Seguimos los criterios propuestos Vitali et al.²²⁸

A. Síntomas oculares:

Respuesta positiva al menos a 1 de las siguientes preguntas:

- ¿ Tiene diariamente y de forma persistente sequedad ocular?
- ¿ Tiene sensación recurrente de arena en los ojos?
- ¿ Tiene que usar lagrimas artificiales más de tres veces al día?

B. Síntomas orales:

Respuesta positiva al menos a 1 de las siguientes preguntas:

- ¿ Tiene diariamente sensación de sequedad bucal durante más de 3 meses?
- ¿ Tiene de forma persistente o recurrente tumefacción de glándulas salivares?
- ¿ Tiene que beber líquidos frecuentemente con la ingestión de alimentos sólidos?

C. Signos oculares:

Evidencia de afección ocular determinada por el resultado positivo de al menos 1 de los dos test siguientes:

- Schirmer (< 5mm en 5 minutos)
- Rosa de Bengala.

D. Hallazgos histopatológicos:

Más de 1 foco de 50 células mononucleadas en 4 mm² de tejido glandular.

E. Afección de glándula salivar:

Evidencia objetiva de afección de glándula salivar determinada por un resultado positivo en al menos 1 de los siguientes test:

- Gammagrafia salivar
- Sialografia de parótida
- Estimulación de flujo saliovar (<1,5 ml en 15 minutos)

F. Autoanticuerpos:

Presencia de al menos 1 de los siguientes autoanticuerpos:

- Ro/SS-A o La/SS-B
- Antinucleares.
- Factor reumatoide

Exclusiones:

- Linfoma preexistente
- Inmunodeficiencia adquirida.
- Sarcoidosis.
- Enfermedad injerto contra huesped

Síndrome de Sogren si se cumplen 4 de los 6 criterios.

Síndrome de Sjögren Secundario: Enfermedad sistémica definida más queratoconjuntivitis seca.

7.- ESTUDIO ESTADÍSTICO:

7.1- Estadística descriptiva:

Como medida de tendencia central se empleará el cálculo de frecuencias absolutas para variables con valores discretos. Para aquellas otras

variables que adoptan valores continuos se utilizará por lo general, como medida de tendencia central, la determinación de la media aritmética (sustituida o completada cuando se considere necesario, por la determinación de la mediana); como medida de dispersión se empleará la desviación típica y el intervalo de confianza.

7.2.- Estadística inferencial:

Las correlaciones bivariantes se realizarán mediante la prueba de ji al cuadrado (con corrección de Yates o sustituyéndola por la prueba exacta de Fischer cuando lo aconseja el tamaño de la muestra) para variables discretas. Las relaciones entre variables continuas se analizarán mediante una valoración previa, mediante el método de Tuckey, para determinar si los distintos valores adoptan una distribución normal; en caso afirmativo (distribución normal) se emplearán métodos paramétricos (especialmente prueba de la "t" de Student) y en caso contrario métodos no paramétricos ("U" de Mann-Wihtney). Para las comparaciones múltiples se empleó además test para el análisis comparativo múltiple de Neuman-Keuls.

En todos los casos se aceptará, como límite de significación estadística, un valor de p inferior a 0,05. En los casos en que este valor sea superior a 0,05 pero no a 0,1 se considerará, dicho valor, como "casi significativo".

IV.- RESULTADOS

1.- DATOS EPIDEMIOLÓGICOS:

Se estudió un total de 124 pacientes con exposición laboral a sílice, 20 hombres y 104 mujeres. El seguimiento de los pacientes fue por término medio de 10 años. La media de edad fue de 52 años (rango 37-73), algo mayor en hombres (58,4 años) que en mujeres (50,8 años).

Al cerrar el estudio, como se muestra en la tabla 7, presentaban manifestaciones de conectivopatía 55 pacientes (44,35%) de los 124 individuos estudiados: 4 hombres (7,2%) y 51 mujeres (92,7%). Los que presentaban rasgos clínicos o biológicos de alguna o varias conectivopatías pero que no reunían criterios suficientes para clasificarlos como una enfermedad sistémica definida se clasificaron como afectados de "conectivopatía indeterminada".

Tabla 7. RELACIÓN DE CONECTIVOPATÍAS						
	HOMBRES		MUJERES		TOTAL	
	Nº	%	Nº	%	Nº	%
Lupus Eritematoso Sistémico	0	0	19	15,32	19	15,32
Esclerosis Sistemica Progresiva	2	1,61	13	10,48	15	12,09
Sd.Sjogren Secundario	0	0	15	12,09	15	12,09
Sd.Sjogren Primario	1	0,80	6	4,83	7	5,63
Sd. de Superposición	0	0	7	5,64	7	5,64
Polimiositis	0	0	3	2,41	3	2,41
Artritis Reumatoide	0	0	1	0,80	1	0,80
Conectivopatía Indeterminada	3	2,41	20	16,12	23	18,53
Sin conectivopatía	16	12,90	53	42,74	69	55,64

Nota: los porcentajes están referidos a la población total estudiada.

El tiempo medio de exposición a sílice (Tabla 8) fue de 7,9 años (DS: 6,4 años) en el total de los individuos, claramente más elevado en hombres (15,9 años, DS:11) que en mujeres (6,4 años,DS: 3,6), con diferencias significativas entre ambos sexos ($p < 0,0001$). Esta diferencia se debe a que las mujeres dejaban de trabajar, por lo general, cuando contraían matrimonio.

Tabla 8. TIEMPO DE EXPOSICIÓN (AÑOS)		
	MEDIA	DS
POBLACIÓN	7,9	6,4
HOMBRES	15,9	11
MUJERES	6,4	3,6

El tiempo de exposición en los pacientes que desarrollaron alguna colagenosis fue de 6,7 años (DS:3,4): mayor en hombres (11,6 años, DS:10) que en mujeres (6,4 años DS:2,4), debido a la menor vida laboral activa de la mujer por las razones antes expuestas. (Tabla 9)

En los pacientes que no desarrollaron colagenosis , el tiempo medio de exposición (Tabla 9) fue de 8,8 años (DS de 7,9), con cifras superiores en hombres (16,75 años DS:11,3) que en las mujeres (6,4 años DS: 4,5). El tiempo de exposición fué mayor en los pacientes afectos de colagenosis que en los que no desarrollaron ninguna patología sistémica (6,7; D.S. 3,4), diferencias que se sitúan en el limite de significación estadística ($p = 0,057$)

Tabla 9. TIEMPO DE EXPOSICIÓN (AÑOS)			
	POBLACIÓN	HOMBRES	MUJERES
COLAGENOSIS	MEDIA: 6,7 DS: 3,4	MEDIA: 11,6 DS: 10	MEDIA: 6,4 DS: 2,4
NO COLAGENOSIS	MEDIA: 8,8 DS: 7,9	MEDIA: 16,75 DS: 11,3	MEDIA: 6,4 DS: 4,5

Para el diagnóstico de SS; los pacientes expuestos a sílice, debían cumplir al menos 4 de los criterios de Vitali (tal como se expuso en el apartado de metodología). SS que se consideró secundario cuando coexistía con una enfermedad sistémica definida.

La distribución de pacientes con SS, es la que se expresa en la tabla 10:

Tabla 10. DISTRIBUCIÓN DE LOS PACIENTES CON SS.		
- Sd. Sjögren Primario:		
7 Pacientes (5,63 % del total).		
1 hombre (14,28%) y 6 mujeres (85,7 %) .		
- Sd. Sjögren Secundario:		
15 Pacientes (12,09 % del total).		
Todos eran mujeres y tenían asociadas las siguientes		
conectivopatías:		
- L.E.S:	9	60%
- ESP:	9	60%
- Sd. superposición:	6	40%
- Polimiositis:	2	13%
- Indeterminada:	2	13%

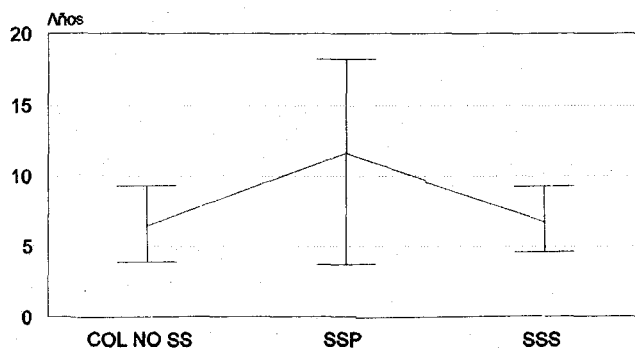
El tiempo medio de exposición a sílice en los pacientes con Síndrome de Sjogren (Tabla 11) fue, en conjunto, de 7,6 años (DS 4,3); algo superior al que presentaron los pacientes con colagenosis pero sin SS asociado (6,1; DS 2,5) con

diferencias por debajo de la significación estadística ($p=0,14$). Fue superior en los casos de pacientes con SSP (10 años; DS:6) con respecto a los pacientes con SSS (6 años; DS:2,6), aunque estas diferencias tampoco alcanzan significación estadística ($p=0,2$). Sin embargo, el análisis simultáneo de los tres grupos, pone de manifiesto diferencias significativas en cuanto al tiempo de exposición ($p=0,017$), tal como se muestra en la gráfica 1. Diferencias que, según análisis de Newman-Keuls se establecen entre el grupo SSP y el subconjunto constituido por los grupos restantes.

Tabla 11. TIEMPO DE EXPOSICIÓN A SÍLICE (años) EN PACIENTES CON SÍNDROME DE SJÖGREN	
SSP	MEDIA: 10 DS: 6
SSS	MEDIA: 6 DS: 2,6
P= 0.2	

Gráfico 1.

Correlación con Exposición



La latencia media es decir, el número de años transcurridos desde el inicio de la exposición hasta que aparecen los primeros síntomas, fue de 17,3 años (DS:9,2) en los pacientes con colagenosis. En los pacientes que desarrollaron SS fue de 19,3 años (DS:9,8), diferencia que se acerca al límite de significación estadística ($p=0,14$) (Tabla 12).

Tabla 12. TIEMPO DE LATENCIA EN PACIENTES EXPUESTOS A SÍLICE (EN AÑOS)		
	POBLACION	
COLAGENOSIS	MEDIA: 17,3 DS: 9,2	P= 0,14
SD. DE SJÖGREN	MEDIA: 19,3 DS: 9,8	

La latencia fue mayor en los individuos con SSP (25,8 años DS:7,1) que en los pacientes con SSS (16,2 años DS:9,6), con diferencias claramente significativas ($p= 0,03$) (Tabla 13).

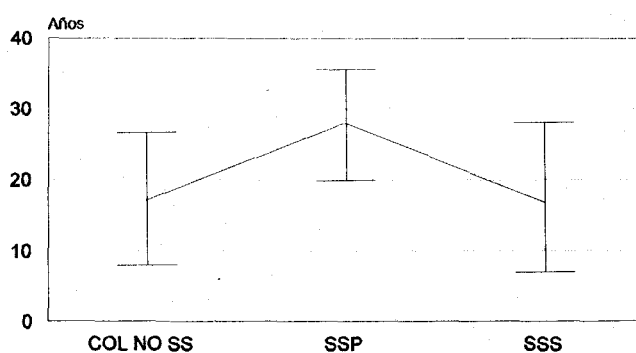
Tabla 13. TIEMPO DE LATENCIA EN PACIENTES CON SD.DE SJÖGREN EXPUESTOS A SÍLICE (EN AÑOS)		
	POBLACIÓN	
SSP	MEDIA: 25,8 DS: 7,1	P:0,03
SSS	MEDIA: 16,2 DS: 9,6	

La gráfica 2 resume las diferencias existentes, en cuanto a latencia, entre los tres grupos: Colagenosis sin SS (CNSS), SSS y SSP. Mediante el análisis comparativo múltiple (test de Newman-Keuls) se comprueba que existen diferencias significativas entre los tres grupos en conjunto ($p= 0,032$), diferencias

que se establecen entre el grupo SSP y los grupos CNSS y SSS considerados tanto individualmente como en un subconjunto; por el contrario, no existe diferencia en las latencias respectivas entre CNSS y SSS.

Gráfico 2.

Correlación con Latencia



Todos los datos referidos a continuación, salvo especificación en contra, se refieren a los 22 pacientes afectados de SS.

2. DATOS CLINICOS:

2.1- MANIFESTACIONES CUTÁNEAS

Existían manifestaciones cutáneas en 19 pacientes (86,36%) con SS. Se observó una mayor incidencia de estas lesiones entre los pacientes con SSS (100%) con diferencia significativa ($p = 0,04$) respecto a los SSP (57,1%) (Tabla 14), sobre todo en la existencia de eritema malar, más frecuente en los pacientes con SSS como cabía esperar ($p=0.001$) (tabla 15). La presencia de fotosensibilidad y de úlceras digitales también sugiere fuertemente la existencia de una colagenosis

asociada (es decir, de que se trate de un SSS) aunque el valor de p permanece al límite de significación estadística aceptado.

Tabla 14. AFECCIÓN CUTÁNEA EN PACIENTES CON SS					
Sd.de Sjögren	Afectos		Sanos		Total
	N	%	N	%	
SSP	4	57,1	3	42,8	7
SSS	15	100	0	0	15

($p=0,04$) con corrección de Yates

Tabla 15. LESIONES CUTÁNEAS EN PACIENTES CON SS					
Afección cutánea (variables)	SSP		SSS		p
	N	%	N	%	
Eritema malar	0	0	12	80	0,001
Fotosensibilidad	0	0	6	40	0,067
Discromía	3	43	9	60	0,65
Telangiectasias	2	28	7	47	0,64
Úlceras digitales	0	0	6	40	0,067
Úlceras mucosas	0	0	5	33	0,114
Esclerosis generalizada	0	0	4	27	0,18
Esclerosis localizada*	1	14	5	33	0,6
Esclerodactilia*	1	14	7	47	0,19
Calcinosis	0	0	3	20	0,29
Vasculitis	0	0	2	13	0,45

(*) Consideramos **esclerodactilia** a la afección de los dedos de la mano y **esclerosis localizada** a la afección de la mano a partir de la muñeca.

2.2.- Fenómeno de Raynaud

Presentaron fenómeno de Raynaud 10 pacientes (45,5 %): 2 de los 7 con SSP (28,5%) y 8 de los 15 con SSS (53%). No existen diferencias significativas entre ambos grupos (Tabla 16).

TABLA 16.FENÓMENO DE RAYNAUD EN PACIENTES CON SS					
	Afectos		Sanos		Total
	N	%	N	%	N
SSP	2	28,5	5	71,4	7
SSS	8	53	7	47	15
p=0,381 con corrección de Yates					

En los pacientes con SSP, el fenómeno de Raynaud fue bilateral y localizado en manos sin presentar signos de necrosis. En ningún paciente con SSP se registró afección en los pies.

En las pacientes con SSS, el fenómeno de Raynaud apareció en 8 (53,3 %). En todas fue bilateral en manos y 5 (33,3 %) lo presentaban además de forma bilateral en pies. Una de estas pacientes presentó signos de necrosis. La afección de los pies, por tanto, es muy evocadora de que se trate de un SS secundario, aunque el valor p está en el límite de “casi significación” ($p=0,1$).

2.3.- AFECCIÓN DEL APARATO LOCOMOTOR

La afección articular estuvo presente en 21 pacientes (99%), 6 de los SSP (85,7 %) y los 15 (100 %) con SSS. Claramente, no existían diferencias

significativas entre ambos grupos.(Tabla 17)

Tabla 17. AFECCIÓN APARATO LOCOMOTOR					
	Afectos		Sanos		Total
	N	%	N	%	N
SSP	6	85,7	1	14,2	7
SSS	15	100	0	0	15

p: No significativa

Sin embargo, el análisis específico de las distintas manifestaciones articulares ofrece diferencias entre las dos categorías del SS. Así, la presencia de inflamación articular indudable o de rigidez matinal (ambas de forma independiente) se asocian de manera significativa al carácter secundario del SS ($p=0,020$ y $0,030$ respectivamente), como se muestra en la tabla 18.

Tabla 18. AFECCIÓN ARTICULAR EN SS					
Variables	SSP		SSS		p
	Nº	%	N	%	
Artralgias:	6	85,7	15	100	0,69
Artritis:	0	0	8	53,3	0,020
Rigidez matutina:	0	0	7	46,6	0,030
Sintomas musculares:	1	14,5	6	40	0,35
Alteraciones Rx:	1	14,5	1	6,6	0,54

2.4.- AFECCIÓN NEUROLÓGICA

La afección neurológica se presentó en 4 pacientes con SS (18,8%). Como se muestra en la tabla 19, en todos los casos se trataba de pacientes con SSS. No

obstante, la escasez en la frecuencia de este tipo de manifestaciones explica que no se alcance significación estadística ($p=0,187$). Los síntomas y signos correspondieron a: mononeuropatía (26,6%) y Psicosis (6,6 %)

Tabla 19. AFECCIÓN NEUROLÓGICA					
	Afectos		Sanos		Total
	N	%	N	%	N
SSP	0	0	7	100	7
SSS	4	26,6	11	73,3	15
$p= 0,187$					

2.5.-AFECCIÓN DIGESTIVA

Presentaron alteraciones digestivas 14 pacientes (63,6%): cuatro de los 7 con SSP (57,4%), y 10 de los 15 con SSS (66,6%). Las diferencias no fueron significativas ($p=0,67$) (Tabla 20).

Tabla 20.AFECCIÓN DIGESTIVA					
	Afectos		Sanos		Total
	N	%	N	%	N
SSP	4	57,4	3	42,8	7
SSS	10	66,6	5	33,3	15
$p= 0,67$					

En la tabla 21 se recogen las frecuencias relativas de los síntomas digestivos que presentaban los pacientes. Como puede comprobarse, la presencia de disfagia orienta (con significación estadística) hacia el carácter secundario del SS. Por otra parte, la constatación de sintomatología digestiva en todos los pacientes que

desarrollaron un proceso sistémico se asoció de forma estadística ($p=0,024$) con la presencia de un SS (63,6 %) más fuertemente que con los que no lo desarrollaron (30 %). Concretamente, la disfagia aparece en el 40 % de los pacientes con SS y en el 20 % de los pacientes con colagenosis sin SS.

Tabla 21. SÍNTOMAS DIGESTIVOS					
Síntomas.	SSS		SSP		p
	N	%	N	%	
Disfagia:	9	60%	0	0	0,010
Pirosis:	5	30%	4	57 %	0,37
Regurgitación:	1	6,6%	1	14,3%	0,54

2.6.- ESTUDIO RADIOLÓGICO BARITADO

De los 22 pacientes con Sd de Sjögren, realizamos estudio baritado en 21 (6 SSP y 15 SSS), los cuales fueron patológicos en 2 de los 6 pacientes con SSP (33 %) y 6 de los 15 con SSS (40,%), aunque no existen diferencias significativas (Tabla 22).

Tabla 22. ESTUDIO BARITADO					
	Patológico		Normal		Total
	N	%	N	%	N
SSP	2	33,3	4	66,6	6
SSS	6	40	9	60	15
$p= 1$					

Las alteraciones observadas fueron hernia de hiato esofágico, en 2 con SSP y en 5 con SSS, y dilatación esofágica en 2 (ambos con SSS). Estas alteraciones

fueron mucho más frecuentes en el grupo de pacientes con SS (38 %) que en los pacientes con conectivopatía pero sin SS (10 %), diferencias estadísticamente significativas ($p= 0,03$).

2.7.- ESOFAGOMANOMETRÍA.

Se realizó tan sólo en 5 pacientes con SS (1 SSP y 4 SSS), dado que esta técnica ha sido sustituida de forma paulatina por el estudio isotópico, dada la mejor tolerancia hacia este último. Fue positiva en 2 pacientes, ambos con SSS (40%). Las alteraciones encontradas consistieron en hipomotilidad distal en 1 paciente e hipotonía de esofago inferior en 2.

2.8.-ESTUDIO ISOTÓPICO DE ESÓFAGO

Se llevó a cabo en todos los pacientes con SS. Estuvo alterado en 5 (71,4%) de los pacientes con SSP y en 11 (73,3%) de los pacientes con SSS, diferencias no significativas (tabla 23).

Tabla 23. ESTUDIO ISOTÓPICO DE ESOFAGO					
	PATOLÓGICO		NORMAL		Total
	N	%	N	%	N
SSP	5	71,4	2	28,5	7
SSS	11	73,3	4	26,6	15
p: No significativa					

Tampoco el análisis de las distintas alteraciones encontradas en el estudio isotópico discriminaban en forma aislada entre las dos modalidades de SS (Tabla 24). Al contrario de lo que se observó con referencia a la clínica o a la radiología,

las alteraciones isotópicas aparecieron con frecuencias muy similares en los pacientes con colagenosis tuviesen o no SS asociado (73 y 71 % respectivamente).

Tabla 24. ALTERACIONES EN EL ESTUDIO ISOTÓPICO					
Alteraciones	SSS		SSP		p
	N	%	N	%	
Reflujo	4	27	1	14,2	0,47
Retraso proximal:	1	6,6	2	28,5	0,22
Retraso medio:	9	60	2	28,5	0,21
Retraso distal	10	66,6	5	71,4	1

2.9.-AFECCIÓN OCULAR

Todos los pacientes con SS, sin excepción (con SSP o con SSS) tenían algún tipo de molestias oculares subjetivas. Los síntomas subjetivos se asociaban fuertemente a la posibilidad de presencia de SS ya que estaba presente en menos de la mitad de los pacientes con conectivopatía que no sufrían un SS completo (43 %; $p=0,001$).

En cuanto a las alteraciones objetivas, presentaron queratitis (definida por alteración en el test de rosa de Bengala) el 91 % de los pacientes: 100 % de los pacientes con SSP y 13 de los 15 pacientes (86,6%) con SSS (Tabla 25). No había diferencias significativas entre ambos grupos

Tabla 25. QUERATITIS					
	Queratitis		Sanos		Total
	N	%	N	%	N
SSP	7	100	0	0	7
SSS	13	86,6	2	0	15
$p = 0,45$					

En el resto de los pacientes con alteraciones sistémicas, sin SS completo, se apreció queratitis, de forma aislada, en el 63 % con diferencias significativas respecto a los pacientes con SS ($p=0,028$).

El test de Schirmer, como expresión de hiposecreción lacrimal) se alteró con similar frecuencia (82 %): en 6 de los 7 pacientes con SSP (85,7 %) y 12 de los 15 con SSS (80 %). Las diferencias no son significativas (Tabla 26). Además, de forma aislada, tampoco hubo diferencias significativas en cuanto al test Schirmer entre pacientes con SS plenamente desarrollado y el resto de los individuos con patología sistémica.

Tabla 26. VALORACIÓN DEL TEST DE SHIRMER					
	PATOLÓGICO		NORMAL		Total
	N	%	N	%	N
SSP	6	85,7	1	14,2	7
SSS	12	80	3	20	15
$p=1$					

2.10.- AFECCIÓN SALIVAR

Todos los pacientes con SSP, y el 93,3 % de los pacientes con SSS tenían algún tipo de molestias bucales subjetivas, diferencias no significativas (Tabla 27).

Tabla 27. CLÍNICA SUBJETIVA DE XEROSTOMÍA					
	Subjetiva		Sanos		Total
	N	%	N	%	N
SSP	7	100	0	0	7
SSS	14	93,3	1	6,6	15
p=0,68					

Los síntomas subjetivos se asociaban fuertemente a la posibilidad de presencia de SS ya que estaban presentes en el 95,5% de los pacientes con SS y sólo en el 53% de los pacientes con colagenosis que no sufrían un SS completo (p=0,001).

La gammagrafía de glándulas salivares resultó patológica en 1 paciente con SSP (14,28%) y 7 pacientes con SSS (46,6%), sin que existan diferencias significativas entre ambos grupos (tabla 28). El estudio fue positivo con mayor frecuencia en los pacientes con SS (36,3%) que en los pacientes con otras conectivopatías (10%), con diferencias casi significativas (p=0,037)

Tabla 28. GAMMAGRAFÍA DE GLÁNDULAS SALIVARES					
	PATOLÓGICA		NORMAL		Total
	N	%	N	%	N
SSP	1	14,2	6	85,7	7
SSS	7	46,6	8	53,3	15
p= 0,19					

Se realizó biopsia sólo en 2 pacientes con SSP y en 1 caso de SSS siendo en todas positiva para SS.

Se estudió el flujo salivar no estimulado en 19 pacientes con SS (6 SSP y 13 SSS). Existía descenso patológico en 1 paciente con SSP (16,6%) y en 4 pacientes con SSS (30,7%). No había diferencias significativas entre ambos grupos (Tabla 29). Los volúmenes de flujo salivar fueron más bajos en la población con SS (en el 26,3%) que en los pacientes con otras conectivopatías (en el 22,7%) diferencias no significativas ($p=1$).

Tabla 29. FLUJO SALIVAR NO ESTIMULADO					
	PATOLÓGICO		NORMAL		Total
	N	%	N	%	N
SSP	1	16,6	5	83,3	6
SSS	4	30,7	9	69,2	13
$p=0,631$					

2.11.- AFECCIÓN CARDIOVASCULAR

Sólo 1 de los 7 pacientes con SSP (14,28%) presentó algún tipo de afección, que consistió en HTA. Ninguno de los pacientes con SSS u otra conectivopatía presentó afección cardiovascular

2.12.- AFECCIÓN RENAL

Ninguno de los pacientes con SSP presentó afección renal. Sólo 1 paciente con SSS (4,5%), presentó algún tipo de afección y que consistió en hematuria. No existen diferencias significativas entre ambos grupos (Tabla 30). Sólo 1 paciente

con otra conectivopatía diferente al SS presentó también hematuria, sin encontrarse diferencias significativas con los pacientes afectados de SS ($p=0,672$).

Tabla 30. AFECCIÓN RENAL					
	Afectos		Sanos		Total
	N	%	N	%	N
SSP	0	0	7	100	7
SSS	1	6,66	14	93,3	15
$p=0,68$					

2.13.- SÍNTOMAS RESPIRATORIOS

Presentaron clínica respiratoria 11 pacientes (50%). Estos síntomas aparecieron en 2 pacientes con SSP (28,5%) y en 9 pacientes con SSS (60%), las diferencias no fueron significativas (Tabla 31). Los síntomas respiratorios aparecieron en un 60 % de los pacientes con otras conectivopatías, por lo que tampoco hay diferencias significativas con los pacientes afectados de SS. ($p=0,576$).

Tabla 31. CLÍNICA RESPIRATORIA					
	Afectos		Sanos		Total
	N	%	N	%	N
SSP	2	28,5	5	71,4	7
SSS	9	60	6	40	15
$p=0,212$					

En los pacientes con SSP, los síntomas correspondieron a: Tos: 1 (14,2%), disnea: 1 (14,2 %) y crepitantes: 1 (14,2%)

En los pacientes con SSS, los síntomas correspondieron a: Disnea: 8 (53,3%), crepitantes: 5 (33,3%), tos: 2 (13,3%), roce pleural: 1 (6,6%).

2.14.- ESTUDIO RX DE TORAX

Realizamos Rx de Torax en los 22 pacientes con Sd. de Sjögren. No se detectó ninguna anomalía Rx en los pacientes con SSP mientras que sí aparecían en 13 (86,6%), de los 15 pacientes con SSS, con diferencias claramente significativas entre ambos grupos (Tabla 32). Las anomalías consistieron en: Silicosis: 10 (66,6%), fibrosis: 9 (60%), reacción pleural: 2 (13,3%), derrame pleural: 1 (6,6%), TBC: 1 (6,6%).

La presencia de alteraciones radiográficas en pacientes con SS y en pacientes con otras conectivopatías fueron similares (59 % y 53 % respectivamente), diferencias no significativas ($p=0,781$).

Tabla 32. RADIOLOGÍA DE TORAX					
	PATOLÓGICA		NORMAL		Total
	N	%	N	%	N
SSP	0	0	7	100	7
SSS	13	86,6	2	13,3	15
$p < 0,002$ Corrección de Fisher					

2.15.-ESTUDIO FUNCIONAL RESPIRATORIO

El estudio funcional respiratorio fue patológico en 10 pacientes (45,5%) con SS. Se detectaron alteraciones en 1 paciente (14,2%) con SSP y 9 pacientes

con SSS (60%). Las diferencias entre ambos grupos se acercan mucho al límite de significación estadística (Tabla 33). En la población afecta de otras conectivopatías el grado de afección el estudio funcional respiratorio fue del 26,6%, menor que en los pacientes con SS, aunque sin diferencias significativas ($p=0,239$).

Tabla 33. ESTUDIO FUNCIONAL RESPIRATORIO					
	PATOLÓGICO		NORMAL		Total
	N	%	N	%	N
SSP	1	14,2	6	85,7	7
SSS	9	60	6	40	15
$p= 0,06$ con corrección de Fisher					

El paciente con SSP y alteración respiratoria mostró un patrón obstructivo.

Entre los pacientes con SSS y afección respiratoria, las alteraciones fueron: Patrón restrictivo: 5 (33,3%), patrón obstructivo: 4 (26,6%), difusión baja: 3 (20 %).

2.16.- CAPILAROSCOPIA DEL LECHO UNGUEAL :

Se realizó la capilaroscopia en 17 pacientes con SS (5 SSP y 12 SSS). Presentaron menos de 10 capilares por mm; 4 pacientes con SSP(80%) y 9 (75%) con SSS, diferencias no significativas. Existía una pobreza vascular similar en pacientes con SS (76,5%) y en la población que presentaba otras conectivopatías (85%) (Tabla 34).

Tabla 34. CAPILAROSCOPIA UNGUEAL					
	Pobreza vascular		Densidad normal		Total
	N	%	N	%	
SSP	4	80	1	20	5
SSS	9	75	3	25	12
p= No significativa					

Se analizó la morfología de los capilares, la presencia de hemorragias y áreas avasculares, cuyos resultados quedan reflejados en la tabla 35. La presencia de una morfología capilar anormal es más frecuente en los pacientes con SSP (20%) que en los pacientes con SSS (75%) con diferencias casi significativas. No existían diferencias significativas en los patrones vasculares entre la población con SS y la que presentaba otras conectivopatías.

Tabla 35. CAPILAROSCOPIA UNGUEAL					
	SSP		SSS		p
	N	%	N	%	
Morfología Anormal	1	20	9	75	0,1
Patrón glomerular	1	20	8	66,6	NS
Hemorragias	0	0	1	8,3	NS
Áreas avasculares	2	40	7	58,3	NS

3. DATOS DE LABORATORIO:

3.1.- HEMOGRAMA

Consideramos la existencia de anemia con cifras de Hb inferiores a 12 gr/dl,

Leucopenia con menos de 5.000 leucocitos/mm³, Trombopenia con menos de 100.000 plaquetas/mm³, Linfopenia con cifras inferiores a 1500/mm³ y una velocidad de sedimentación globular elevada si superaba los 30 mm en la 1ª hora.

En la tabla 36 se aprecia la distribución de alteraciones en el hemograma en los pacientes con SS. Entre los 7 pacientes con SSP, ninguno presentó anemia, trombopenia o elevación de VSG, 3(42,8%) presentaron leucopenia, 4(57,1%) presentaron linfopenia.

Entre los 15 pacientes con SSS, ninguno presentó trombopenia, 6 (40%) presentaron anemia, 11 (73,3%) presentaron leucopenia, 12 (80 %) presentaron linfopenia y 10 (66,6%) tuvieron elevación patológica de VSG.

Tabla 36. HEMOGRAMA					
	Anemia	Leucopenia	Linfopenia	Trombopenia	VSG alta
SSP	0	3	4	0	0
SSS	6	11	12	0	10
	p=0,067	p=0,343	p=0,334	p:NS	p=0,005

La presencia de una VSG elevada va asociado con más frecuencia al carácter secundario del SS, con diferencias claramente significativas. Había diferencias casi significativas entre los pacientes con SSP y SSS en cuanto a la presentación de anemia, siendo más frecuente entre los pacientes con SSS. No existían diferencias significativas entre ambos grupos, respecto a la presencia de leucopenia, linfopenia o trombopenia.

En la población con colagenosis distintas al SS presentaron anemia el 36,6% de los pacientes, leucopenia el 60%, linfopenia en el 53,3%, trombopenia

el 3,3% y elevación de VSG el 43,3%, sin que existieran diferencias significativas con respecto a los pacientes con SS.

3.2.- BIOQUÍMICA HEPÁTICA Y FERMENTOS MUSCULARES

Se cuantificaron los niveles de GOT (N<40 UI), GPT (N<40 UI), Bilirrubina total (N>1 mgr/100 ml) y directa (N<0,4 mgr/100 ml). Ningún paciente con SS presentó alteraciones de los niveles de bilirrubina., Ningún paciente con SSP presentó alteración de las cifras de transaminasas. 2 con SSS pacientes tenían elevación de Transaminasas. No hay diferencias significativas entre ambos grupos en lo que respecta a las alteraciones de la función hepática (Tabla 37).

En la población de pacientes con colagenosis distintas al SS, el 6,6% presentaron niveles patológicos de transaminasas y el 3,3% tenía elevación de la bilirrubina total y directa, si bien las diferencias con respecto a los pacientes con SS no alcanzan los niveles de significación estadística.

(p=0,569).

Tabla 37. HIPERTRANSAMINASEMIA	
GOT/GPT	
SSP	0
SSS	2
p=0,455	

Se determinó la presencia en sangre de lactato deshidrogenasa, alfa-hidroxiacetato deshidrogenasa, mioglobina, Aldolasa en 16 pacientes con SS (4 SSP y 12 SSS). Ningún paciente con SSP presentó cifras anormales, mientras que 5 pacientes con SSS tenían cifras elevadas de alguno de los fermentos. No existen diferencias significativas entre ambos grupos (Tabla 38).

Los fermentos musculares estaban elevados con mayor proporción en los pacientes con SS (31,2%) que en los pacientes con otras colagenosis (12%), si bien las diferencias no son estadísticamente significativas ($p=0,225$).

Tabla 38. ELEVACIÓN DE FERMENTOS MUSCULARES LDH/AHBDH/ALD	
SSP	0
SSS	5
$p=0,114$	

3.3.- FACTOR REUMATOIDEO Y PCR

Se cuantificaron los niveles FR en 19 pacientes con SS (5 SSP y 14 SSS). Ningún paciente con SSP presentó FR + mientras que 7 (50 %) pacientes con SSS presentaron este factor. Las diferencias alcanzan el grado estadístico de "casi significativas" entre ambos grupos (Tabla 39).

El porcentaje de positividad del FR en la población con SS (36,8%) es superior al presentado por la población con otras conectivopatías (17,3%), diferencias que no son significativas ($p=0,180$).

Tabla 39. FACTOR REUMATOIDE			
	POSITIVO	NEGATIVO	TOTAL
SSP	0	5	5
SSS	7	7	14
$p=0,068$			

Se cuantificaron los niveles de PCR en 19 pacientes con SS (6 SSP y 13 SSS). 1 (16,6 %) paciente con SSP y 7 (50 %) pacientes con SSS presentaron esta proteína positiva. Las diferencias no alcanzan el grado de significación estadística. (Tabla 40).

El porcentaje de positividad de PCR es similar en las poblaciones con SS (42,1%) y los pacientes con otras conectivopatías (39,1%), sin diferencias significativas ($p=0,547$).

Tabla 40. PROTEÍNA C REACTIVA			
	POSITIVA	NEGATIVA	TOTAL
SSP	10	5	6
SSS	7	6	13
$p= 0,7$			

3.4.- COMPLEMENTO y GAMMAGLOBULINAS

Se cuantificaron los niveles de C3 ($N>80$ mgr/100 ml) y C4 ($N>20$ mgr/100 ml), para determinar la existencia de hipocomplementemia (Tabla 41). Ningún paciente con SSP presentó anomalías en las cifras de C3 mientras que 2 (13,3%) pacientes con SSS presentaron cifras bajas de C3; las diferencias no significativas. No había diferencias significativas en cuanto a la presencia de disminución en los niveles de C4 pues dichos niveles estaban disminuidos en 5 pacientes (71%) con SSP y en 12 pacientes (80 %) con SSS, diferencias no significativas ($p=0,523$). Así mismo el estudio de los niveles de C3 y C4 en la población con otras conectivopatías reveló que no había diferencias significativas ($p=0,571$) con la población de pacientes con SS en lo que respecta a los niveles de C3 (9% y 3,5% respectivamente), mientras que existían diferencias claramente significativas entre ambas poblaciones si analizáramos los niveles de C4, el cual

estaba disminuido en un 78% de los pacientes con SS frente al 36,6 % en otras conectivopatías ($p=0,005$).

Tabla 41. HIPOCOMPLEMENTEMIA		
	C3	C4
SSP	0	5
SSS	2	12
	$p=0,455$	$p=0,523$

Determinamos los niveles de gammaglobulinas (N:1,8 gr/100 ml) .Ningún paciente con SSP presentó anomalías, mientras que 10 (66,6 %) pacientes con SSS presentaron hipergammaglobulinemia. La hipergammaglobulinemia es más frecuente en pacientes con SSS, con diferencias estadísticamente significativa respecto a los pacientes con SSP (tabla 42).La presencia de hipergammaglobulinemia en la población con conectivopatías diferentes al SS fue del 70%, superior al 45,4% presentado por los pacientes con SS, diferencias claramente significativas

Tabla 42. HIPERGAMMAGLOBULINEMIA	
SSP	0
SSS	10
$p=0,005$	

3.5.- CRIOPROTEINAS

Determinamos los niveles de crioglobulinas en 6 pacientes , criofibrinógeno

en 20, y los inmunocomplejos circulantes en 5 (Tabla 43). Todos los pacientes con SS a los que se les practicaron estas determinaciones dieron positivos. No existen diferencias significativas entre SSP y SSS. Al estudiar la población con otras conectivopatías, el 36% presentó crioglobulinas y el 9,52% presentó criofibrinógeno, porcentajes significativamente inferiores ($p=0,007$ y $p=0,024$ respectivamente) a los presentados por los pacientes con SS (100%). Se determinó la presencia de inmunocomplejos circulantes en 3 pacientes sin SS pero con otras conectivopatías, y fue positivo en los 3 casos.

Tabla 43. CRIOPROTEÍNAS					
	SSP		SSS		
	H	M	H	M	
CGB +:	0	2	0	4	p: NS
CFG +:	0	1	0	1	p: NS
ICC +:	0	1	0	4	p: NS

3.6.- ANTICUERPOS ANTINUCLEARES, ENA Y ANTI-DNA

Se determinó la presencia de anticuerpos antinucleares en todos los pacientes (Tabla 44), estos anticuerpos fueron positivos en 21 pacientes con SS (95,45%), sin diferencias significativas entre los pacientes con SSP (71,4%) y pacientes con SSS (100 %). En la población con otras conectivopatías la incidencia fue del 83,3%; al compararla con la incidencia en pacientes con SS tampoco existen diferencias estadísticamente significativas. El análisis estadístico de la distribución de los patrones de estos anticuerpos indicó que no había diferencias significativas entre los pacientes con SSP y los pacientes con SSS. Tampoco existían diferencias entre la población con SS y la que presentaba otras conectivopatías, en lo que respecta a los patrones de los ANA.

La presencia de anticuerpos anti-ENA fue más evidente entre los pacientes con SSS (18%) que en los pacientes con SSP (0%), si bien estas diferencias no son significativas, aunque al compararlos con la población afecta de otras conectivopatías, se observó que la presencia de anticuerpos Ro-SSA en los pacientes con SS (18,1%) y La-SSB (13,6%) son superiores a la presencia de dichos anticuerpos en la población con otras conectivopatías (0%), diferencias estadísticamente casi significativas ($p=0,05$ y $p=0,139$ respectivamente).

No existen diferencias significativas entre pacientes con SSP y pacientes con SSS en cuanto a la presencia de anticuerpos anti-DNA. La incidencia de estos anticuerpos fue superior en los pacientes con SS (22,7%) con respecto a los pacientes afectados de otras colagenosis (6,6%) aunque estas diferencias no son significativas ($p=0,119$).

Tabla 44. ANTICUERPOS						
	ANA +		ENA +		ANTI-DNA+	
	Nº	%	Nº	%	Nº	%
SSP	5	71,4	0	0	0	0
SSS	15	100	4	18	5	22,7
	P<0,317		P>0,317		P<0,317	

En las tablas 45 y 46 se muestran los análisis de los diferentes patrones de los ANA en pacientes con SSP y SSS.

Tabla 45. PATRONES ANA EN SSP				
	Sustrato triple		HeP2	
	N	%	N	%
Mixto	5	71,4	0	0
Difuso	0	0	1	14,2
Moteado Fino	2	28,5	4	57,1
Nuclear	1	14,2	1	14,2

Tabla 46. PATRONES ANA EN SSS				
	Sustrato triple		HeP2	
	N	%	N	%
Mixto	14	93,3	0	0
Difuso	5	33,3	7	46,6
Moteado Fino	4	26,6	11	73,3
Moteado Grueso	1	6,6	0	0
Nuclear	4	26,6	2	13,3
NRNP	1	6,6	0	0
SM	1	6,6	0	0
Ro-SSA	4	26,6	0	0
La-SSB	3	20	0	0

V.- DISCUSIÓN

En individuos expuestos a sílice por razones profesionales, se ha descrito la aparición de diversas enfermedades autoinmunes ²⁻⁹. En la Unidad de Colagenosis del Hospital Universitario Virgen del Rocío de Sevilla, hemos realizado un seguimiento durante 17 años de sujetos expuestos comprobándose la presencia de múltiples manifestaciones clínicas ¹⁰ y biológicas ¹⁻¹³, propias de conectivopatías ¹⁴. Durante el mismo hemos apreciado un aumento progresivo en la frecuencia de aparición de síndrome de Sjögren (12 % en nuestros primeros trabajos ¹⁸ y 18% tras 4 años de evolución), además sus manifestaciones intrínsecas se han comportado en muchas ocasiones como elementos predictivos de síndromes sistémicos más complejos.

Las partículas de sílice inhaladas, son fagocitadas por los macrófagos alveolares. Dañan la estructura de la membrana celular y de la membrana fagolisosomal con lo que se liberan nuevamente. Estas partículas pueden ser recogidas por un segundo macrófago, lo cual va a dar lugar a numerosas alteraciones, tanto de la inmunidad humoral como celular.

El SS es un proceso autoinmune, de evolución crónica caracterizado por afección inflamatoria de las glándulas exocrinas y en ocasiones órganos no glandulares, probablemente a causa de la invasión linfocítica ⁸⁶⁻⁸⁸. Desde el punto de vista inmunológico, el SS se caracteriza por una intensa activación de las células B, habitualmente policlonal, aunque puede evolucionar hacia un proceso monoclonal.

El SS puede desarrollarse tanto de forma aislada (SSP) como en asociación con otras enfermedades (SSS).

La etiología del SS es desconocida, aunque es posible que algún factor externo actúe sobre un terreno genético predisponente, alterando el sistema inmunológico con el consiguiente inicio de la enfermedad ⁸⁸, así hay datos que

hacen pensar a algunos autores, en una disregulación inmune por infección vírica; como agentes inductores se han propuesto diversos virus como el virus de Epstein Barr ¹²⁰⁻¹²⁷, citomegalovirus ¹²⁸, retrovirus ¹²⁹⁻¹³³, VIH-1, VIH-2, y oncovirus (VLTH-I y VLTH-II) humanos patógenos ¹³⁴.

En este estudio se han analizado las características clínicas e inmunológicas de pacientes con síndrome de Sjögren asociado a exposición laboral a sílice, lo que ha permitido conocer la forma de presentación de este cuadro en nuestro medio y estudiar las diferencias de expresión de este síndrome.

En nuestra serie predominaron las mujeres (84 %) sobre los hombres (16 %). La media de edad fue de 52 años (rango = 37- 73), algo mayor en hombres (58,4 años) que en mujeres (50,8 años).

Al cerrar el estudio, 55 pacientes (44,35 % del total) presentaban rasgos evidentes de alguna conectivopatía, con predominio de mujeres (92,7 %) sobre los hombres (7,2 %).

En 23 pacientes (18,53 % del total) encontramos síntomas y signos evocadores en conjunto de un proceso sistémico pero que no definían ninguna conectivopatía concreta (lo que denominamos conectivopatía indeterminada).

En 69 pacientes (55,64 %) no se encontraron datos sugestivos de conectivopatía.

El tiempo medio de exposición a sílice fue de 7,9 años (DS: 6,4 años) en el total de los individuos, claramente más elevado en hombres (15,9 años, DS:11) que en mujeres (6,4 años, DS: 3,6), con diferencias significativas entre ambos sexos. Estas diferencias se deben a que las mujeres dejaban de trabajar, por lo

general a edad temprana, cuando contraían matrimonio.

En los pacientes que no desarrollaron colagenosis, el tiempo medio de exposición fue de 8,8 años (DS de 7,9), con cifras superiores en hombres (16,75 años DS:11,3) que en las mujeres (6,4 años DS: 4,5). El tiempo de exposición fue mayor en los pacientes afectos de colagenosis que en los que no desarrollaron ninguna patología sistémica (6,7; DS. 3,4), diferencias que se sitúan en el límite de significación estadística.

De los 124 pacientes estudiados, con exposición laboral a sílice, 7 (5,63%) presentaron SSP: 1 hombre (14,2 %) y 6 mujeres (85,7 %). Presentaron SSS, 15 pacientes (12,09 %), todos mujeres. En este estudio la proporción de aparición de SS en pacientes expuestos a sílice es de 1 hombre por cada 21 mujeres y de 1:6 en el caso de SSP. El grado de afección según el sexo es muy variable según los diferentes autores consultados, así Pavlidis et al y Col et al ^{87,107} dan unas proporciones de SS en 1 hombre por cada 9 mujeres y en la serie española de Ramos et al ²⁸¹ se describen proporciones de 1:19 en pacientes con SSP. En nuestro estudio observamos mayor proporción de mujeres con SS, lo que puede explicarse porque la mayoría de los individuos estudiados eran mujeres. La proporción del sexo masculino en el grupo total de pacientes (16%) es superior a la proporción de varones en el grupo afecto de SS (4,5%), a pesar de que no se alcanza el límite de significación estadística ($p=0,3$) dado, una vez más, la pequeñez de la muestra, estas diferencias inducen a considerar al sexo femenino como factor de potenciación para el desarrollo de un SS.

Los pacientes con SSS tenían asociadas las siguientes conectivopatías: L.E.S (60 %), ESP (60 %), síndrome de superposición (40 %), polimiositis (13 %), conectivopatía indeterminada (13 %). Estos porcentajes son superiores a los descritos en la literatura, (20 % para LES y 7 % para ESP ^{104,105}. Esto indica que

la exposición laboral a sílice puede predisponer a los pacientes con SS para la aparición de alguna patología asociada con mayor frecuencia que en la población con SS no expuesta.

El tiempo medio de exposición a sílice en los pacientes con SS fue, en conjunto, de 7,6 años (DS 4,3); algo superior al que presentaron los pacientes con colagenosis pero sin SS asociado (6,1; DS 2,5) con diferencias por debajo de la significación estadística. Fue superior en los casos de pacientes con SSP (10 años; DS:6) con respecto a los pacientes con SSS (6 años; DS:2,6), aunque estas diferencias no alcanzan la significación estadística. Sin embargo, el análisis simultáneo de los pacientes con colagenosis sin SS, SSP y SSS, pone de manifiesto un mayor tiempo de exposición en los pacientes con SSP respecto a los otros dos grupo con diferencias significativas.

La latencia media, fue de 17,3 años (DS:9,2) en los pacientes con colagenosis. En los pacientes que desarrollaron SS fue de 19,3 años (DS:9,8), diferencia que se acerca al límite de la significación estadística. La latencia fue mayor en los individuos con SSP (25,8 años DS:7,1) que en los pacientes con SSS (16,2 años DS:9,6), con diferencias claramente significativas. Todo ello indica que el SS no es una conectivopatía de aparición precoz en los individuos expuestos a sílice, y que el SSP es de aparición más tardía que el SSS, el cual va asociado a trastornos más graves del tejido conectivo, por lo que cuanto más tiempo transcurra desde el inicio de exposición menos posibilidades habrá de desarrollar otra conectivopatía asociada al SS.

Analizamos sucesivamente las alteraciones clínicas y biológicas que presentan nuestros pacientes con SS.

Presentaron manifestaciones cutáneas 19 pacientes (86,36 %) con SS.

Todos los pacientes con SSS tuvieron alguna manifestación de este tipo , mientras que solo las presentaron el 57,1 % de los pacientes con SSP, las diferencias entre ambos grupos son claramente significativas , sobre todo en lo referente a eritema malar, más frecuente en los pacientes con SSS como cabía esperar . La presencia de fotosensibilidad y de úlceras digitales va asociada con mayor frecuencia al SSS aunque las diferencias con el SSP permanecen al límite de la significación estadística . En los pacientes con SSP las lesiones cutáneas que predominaron fueron discromía (75 %), telangiectasias (50 %), esclerodactilia (25 %), y esclerosis localizada (25 %). En los pacientes con SSS los tipos de lesiones más frecuentes fueron eritema malar (80 %), y discromía (60 %), aunque también se encontraron esclerodactilia (46,6 %), telangiectasias (46,6 %), úlceras digitales (40 %), fotosensibilidad (40 %), úlceras mucosas (33,3 %), esclerosis localizada (33,3 %), esclerosis generalizada (26,6 %), calcinosis (20 %), vasculitis (13,3 %). En la literatura revisada sólo se hace referencia a la incidencia de vaculitis en pacientes con SSP que oscila sobre el 11-16 % ^{115, 281}.

Presentaron fenómeno de Raynaud 10 pacientes (45,5 %), con mayor frecuencia entre los pacientes con SSS (53 %) que entre los pacientes con SSP (28,5 %), si bien no existieron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos .

En los pacientes con SSP, el fenómeno de Raynaud fue bilateral y localizado en manos sin presentar signos de necrosis. En ningún paciente con SSP se registró afección en los pies. En la literatura se describe una incidencia de fenómeno de Raynaud del 20-37 % ^{89,115,281} en los pacientes con SSP, esta frecuencia es inferior a la encontrada en por nosotros en pacientes con exposición laboral a sílice.

En todas las pacientes con SSS, el fenómeno de Raynaud fue bilateral en

manos y el 33,3 % lo presentaban además de forma bilateral en pies. Una de estas pacientes presentó signos de necrosis. La afección de los pies, por tanto, es muy evocadora de que se trate de un SSS, aunque el valor p está en el límite de “casi significación”.

La afección articular estuvo presente en 21 pacientes (99 %), con frecuencias similares en los pacientes con SSP (85,7 %) y los pacientes con SSS (100 %). Claramente, no existían diferencias significativas entre ambos grupos. El análisis específico de las distintas manifestaciones articulares indica que la presencia de inflamación articular indudable o de rigidez matinal se asocian de manera significativa al carácter secundario del SS.

Los síntomas y signos más frecuentes de alteración del aparato locomotor, entre los pacientes con SSP fueron: artralgias (85,7 %), síntomas musculares (14,5 %), alteraciones radiográficas (14,5 %). Entre los pacientes con SSS, los más frecuentes fueron: artralgias (100 %), artritis (53,3 %), rigidez matutina (46,6 %), síntomas musculares (40 %), alteraciones radiográficas (6,6 %). Diversos autores han estudiado este tipo de afección en pacientes con SS, así en el estudio publicado recientemente, Ramos et al²⁸¹ describieron que el 47 % de los pacientes con SSP presentaban afección articular. La frecuencia de aparición de estos síntomas es superior en pacientes con SSP y exposición a sílice (85,7 %), como observamos en nuestra serie.

La afección neurológica apareció en 4 pacientes con SS (18,8 %). En todos los casos se trataba de SSS. No obstante, la escasez en la frecuencia de este tipo de manifestaciones explica que no se alcance significación estadística. Los síntomas y signos correspondieron a: mononeuropatía (26,6 %) y psicosis (6,6 %). En los estudios de autores como Tzioufas et al y Ramos et al^{115, 281} se citan cifras muy variables de afección del sistema nervioso periférico (1,5-12 %) en pacientes

con SSP.

Presentaron alteraciones digestivas 14 pacientes (63,6 %), sin diferencias significativas entre pacientes con SSP (57,4 %) y pacientes con SSS (66,6 %).

Entre los pacientes con SSP, los síntomas y signos digestivos fueron: pirosis (57 %), regurgitación (14,3 %). Entre los pacientes con SSS, los síntomas y signos fueron: disfagia (60 %), pirosis (30 %), regurgitación (6,6 %). Por otra parte, la presencia de sintomatología digestiva es mas frecuente en los pacientes que desarrollaron un SS (63,6 %) que en los pacientes con otras conectivopatías (30 %). Concretamente, la disfagia aparece en el 40 % de los pacientes con SS y en el 20 % de los pacientes con colagenosis sin SS. Además, la presencia de disfagia orienta (con significación estadística) hacia el carácter secundario del SS.

El estudio baritado de esófago presentó alteraciones en el 33 % de los pacientes con SSP y en el 40 % de los pacientes con SSS, sin hallar diferencias significativas. Las alteraciones observadas fueron hernia de hiato esofágico, en 2 pacientes con SSP y en 5 pacientes con SSS, y dilatación esofágica en 2 pacientes (ambos con SSS). Estas alteraciones fueron mucho más frecuentes en el grupo de pacientes con SS (38 %) que en los pacientes con conectivopatía pero sin SS (10 %), diferencias estadísticamente significativas.

Se realizó esofagomanometría tan sólo en 5 pacientes con SS (1 SSP y 4 SSS), dado que esta técnica ha sido sustituida de forma paulatina por el estudio isotópico, por la mejor tolerancia hacia este último. Fue positiva en 2 pacientes, ambos con SSS (40 %). Las alteraciones encontradas consistieron en hipomotilidad distal en 1 paciente e hipotonía de esófago inferior en 2.

El estudio isotópico de esófago estuvo alterado en el 71,4 % de los

pacientes con SSP y en el 73,3 % de los pacientes con SSS, si bien las diferencias no fueron significativas. En los pacientes con SSP, las alteraciones encontradas consistieron en: retraso distal (71,4 %), retraso medio (28,5 %), retraso proximal (28,5 %) y reflujo (14,2 %). En los pacientes con SSS, las alteraciones consistieron en: retraso distal (66,6 %), retraso medio (60 %), retraso proximal (6,6%) y reflujo(27 %).

Las alteraciones isotópicas aparecieron con frecuencias muy similares en los pacientes con colagenosis tuviesen o no SS asociado (73 y 71 % respectivamente). La elevada sensibilidad de esta prueba le resta especificidad.

Todos los pacientes con SS, sin excepción (con SSP o con SSS) tenían algún tipo de molestias oculares subjetivas. Estos porcentajes coinciden con los de la literatura que oscilan alrededor del 90 %¹⁴⁷⁻¹⁵⁰. Los síntomas subjetivos se asociaban fuertemente a la presencia de SS ya que estaba presente en menos de la mitad de los pacientes con conectivopatía que no sufrían un SS completo (43 %).

En cuanto a las alteraciones objetivas, presentaron queratitis (definida por alteración en el test de rosa de Bengala) el 91 % de los pacientes: 100 % de los pacientes con SSP y 86,6 % con SSS. No había diferencias significativas entre ambos grupos .

Detectamos la presencia de queratitis en el 63 % de los pacientes con alteraciones sistémicas sin SS completo, con diferencias significativas respecto a los pacientes con SS .

El test de Schirmer, se alteró en el 82 % de los pacientes con SS, sin hallar diferencias significativas entre pacientes con SSP (85,7 %) y pacientes con SSS (80 %). Tampoco hubo diferencias significativas en cuanto al test Schirmer entre

pacientes con SS plenamente desarrollado y el resto de los individuos con patología sistémica.

Todos los pacientes con SSP, y el 93,3 % de los pacientes con SSS tenían algún tipo de molestias bucales subjetivas, diferencias no significativas. Los síntomas subjetivos se asociaban fuertemente a la posibilidad de presencia de SS ya que estaban presentes en el 95,5 % de los pacientes con SS y sólo en el 53 % de los pacientes con colagenosis que no sufrían un SS completo.

La gammagrafía de glándulas salivares resultó patológica en el 14,28 % de los pacientes con SSP en el 46,6 % de los pacientes SSS, sin que existieran diferencias significativas entre ambos grupos. El estudio fue positivo con mayor frecuencia en los pacientes con SS (36,3 %) que en los pacientes con otras conectivopatías (10 %), con diferencias que fueron casi significativas.

Biopsiamos las glándulas salivares sólo en 2 pacientes con SSP y en 1 caso de SSS. Todas fueron positivas.

El flujo salivar no estimulado presentaba un descenso patológico en el 16,6 % de los pacientes con SSP y en el 30,7 % de los secundarios; diferencias que no alcanzaban el nivel de significación estadística. Los volúmenes de flujo salivar fueron más bajos en la población con SS (en el 26,3 %) que en los pacientes con otras conectivopatías (en el 22,7 %) sin diferencias significativas.

Entre los 102 pacientes que no tenían SS, 17 pacientes (16,6 %) tuvieron algún síntoma o dato exploratorio de sequedad oral, 22 (21,5 %) presentaron algún dato de sequedad ocular y 14 (13,7 %) referían datos de ambos. Las diferencias con respecto a los pacientes con SS son claramente significativas ($p < 0,0005$).

Sólo 1 de los 7 pacientes con SSP (14,28 %) presentó algún tipo de afección cardiovascular, que consistió en HTA. Ninguno de los pacientes con SSS u otra conectivopatía presentó afección cardiovascular.

Ninguno de los pacientes con SSP presentó afección renal. Solo 1 paciente con SSS (4,5 %), presentó algún tipo de afección y que consistió en hematuria. No existen diferencias significativas entre ambos grupos. Solo 1 paciente con otra conectivopatía diferente al SS presentó también hematuria, sin encontrarse diferencias significativas con los pacientes afectados de SS. En la literatura consultada la afección renal se presenta en el 4-9 % de los pacientes con SSP ^{115,281}.

Presentaron clínica respiratoria el 50 % de los pacientes con SS, con mayor frecuencia en los pacientes con SSS (60 %) que en los pacientes con SSP (28,5%), las diferencias no alcanzaban el rango de significación estadística. Los síntomas respiratorios aparecieron en un 60 % de los pacientes con otras conectivopatías, por lo que tampoco hay diferencias significativas con los pacientes afectados de SS. En la literatura consultada se recogen unos porcentajes del 14-16 % de afección respiratoria en pacientes con SSP, inferior al descrito en nuestros pacientes con exposición a sílice (28, 5 %).

En los pacientes con SSP, los síntomas correspondieron a: tos (14,2 %), disnea (14,2 %), crepitantes (14,2 %). En los pacientes con SSS, los síntomas correspondieron a: disnea (53,3 %), crepitantes (33,3 %), tos (13,3 %), roce pleural (6,6 %).

No se detectó ninguna anomalía en las radiografías de tórax de los pacientes con SSP mientras que sí aparecían en el 86,6 %, de los pacientes con SSS, con diferencias claramente significativas entre ambos grupos . Las anomalías consistieron en: silicosis (66,6 %), fibrosis (60 %), reacción pleural (13,3 %),

derrame pleural (6,6 %), TBC (6,6 %).

La presencia de alteraciones radiográficas en pacientes con SS y en pacientes con otras conectivopatías fueron similares (59 % y 53 %) respectivamente, diferencias no significativas.

El estudio funcional respiratorio fue patológico en el 45,5 % de los pacientes con SS, con frecuencias superiores más elevadas en los pacientes con SSS (60 % que en los que presentaban SSP (14,2 %). Las diferencias entre ambos grupos se acercan mucho al límite de significación estadística. La población con otras conectivopatías presentó alteraciones del estudio funcional respiratorio en el 26,6 % de los casos, porcentaje inferior al mostrado por los pacientes con SS, aunque sin diferencias significativas.

El paciente con SSP y alteración respiratoria mostró un patrón obstructivo. Entre los pacientes con afección respiratoria y SSS, las alteraciones fueron: patrón restrictivo (33,3 %), patrón obstructivo (26,6 %), difusión baja (20 %). Estos resultados concuerdan con los descritos por Lanhdensuo et al que describen en sus trabajos una reducción significativa en el volumen espiratorio en el primer segundo (FEV1), capacidad vital (VC y TLCO).

El estudio capilaroscópico del lecho ungueal mostró una pobreza vascular (menos de 10 capilares por mm) en el 80 % de los pacientes con SSP y en el 75 % de los secundarios, diferencias no significativas. Existía una pobreza vascular similar en pacientes con SS (76,5 %) y en la población que presentaba otras conectivopatías (85 %). La presencia de una morfología capilar anormal es más frecuente en los pacientes con SSP (20 %) que en los pacientes con SSS (75 %) con diferencias casi significativas. No existían diferencias significativas en los patrones vasculares entre la población con SS y la que presentaba otras conectivopatías.

Entre los pacientes con SSP, ninguno presentó anemia, trombopenia o elevación de VSG, 42,8 % leucopenia y el 57,1 % linfopenia. Entre los pacientes con SSS, ninguno presentó trombopenia, 40 % anemia, 73,3 % leucopenia, 80 % linfopenia y 66,6 % elevación patológica de VSG.

La presencia de una VSG elevada va asociado con más frecuencia al carácter secundario del SS, con diferencias claramente significativas. Había diferencias casi significativas entre los pacientes con SSP y SSS en cuanto a la presentación de anemia, más frecuente entre los pacientes con SSS. No existían diferencias significativas entre ambos grupos, respecto a la presencia de leucopenia, linfopenia o trombopenia. En la población con colagenosis distintas al SS presentaron anemia el 36,6 % de los pacientes, leucopenia el 60 %, linfopenia en el 53,3 %, trombopenia el 3,3 % y elevación de VSG el 43,3 %, sin que existieran diferencias significativas con respecto a los pacientes con SS.

El porcentaje de anemia, linfopenia y trombopenia es similar al descrito en la literatura ⁸⁶, sin embargo la presencia de leucopenia es superior en nuestra serie de pacientes expuestos a sílice (60 %) frente al 10 % descrito por otros autores ⁸⁶. El aumento de la VSG es un dato común en estos pacientes, como se describe en la literatura (80 %).

La afección hepática se evaluó en relación a la presencia de niveles patológicos de transaminasas y bilirrubina. Ningún paciente con SS presentó alteraciones de los niveles de bilirrubina. Ningún paciente con SSP y solo 2 de los 15 pacientes con SSS presentaron cifras elevadas de transaminasas, diferencias que están por debajo de los niveles de significación estadística. En la población de pacientes con colagenosis distintas al SS, el 6,6 % presentó niveles patológicos de transaminasas y el 3,3 % tenía elevación de la bilirrubina total y directa, si bien las diferencias con respecto a los pacientes con SS no alcanzan los niveles de

significación estadística.

Ningún paciente con SSP presentó cifras anómalas de lactato deshidrogenasa, alfa-hidroxiacetato deshidrogenasa, mioglobina o aldolasa, mientras que el 41,6 % pacientes con SSS tenían cifras elevadas de alguno de los fermentos. No había diferencias significativas entre ambos grupos .

Los fermentos musculares estaban elevados con mayor proporción en los pacientes con SS (31,2 %) que en los pacientes con otras colagenosis (12 %), si bien las diferencias no son estadísticamente significativas. En la literatura consultada se describen muy pocos casos de miositis franca en pacientes con SSP¹⁸⁷ o polimiositis asociadas a SSS⁹⁴.

Ningún paciente con SSP presentó factor reumatoide positivo mientras que el 50 % con SSS presentaron este factor. Las diferencias entre ambos grupos alcanzan el grado estadístico de "casi significativas". Los trabajos de Motsopoulos et al⁸⁶ y Ramos et al²⁸¹ encuentran factor reumatoide en el 80 % y 45 % de pacientes con SSP respectivamente; nosotros no hemos encontrado positividad para este factor en ningún paciente con SSP. Observamos menor frecuencia de aparición de factor reumatoide en pacientes con SSS (50 %) que otros autores (80 %) ^{89, 261}

El porcentaje de positividad del FR en la población con SS (36,8 %) es superior al presentado por los pacientes con otras conectivopatías (17,3 %), diferencias que no son estadísticamente significativas.

Presentaron una proteína C reactiva positiva, el 16,6 % de los pacientes con SSP y el 50 % de los pacientes con SSS. Las diferencias no alcanzan el grado de significación estadística. La escasa presencia de PCR en nuestros pacientes coinciden con los trabajos publicados por Motsopoulos et al²⁵⁶, que ya describían

la baja frecuencia de PCR en pacientes con SSP.

El porcentaje de positividad de PCR es similar en las poblaciones con SS (42,1 %) y los pacientes con otras conectivopatías (39,1 %), sin diferencias significativas .

Ningún paciente con SSP presentó anomalías en las cifras de C3 mientras que el 13,3 % de los pacientes con SSS presentaron cifras bajas de C3; las diferencias entre ambos grupos no son significativas. Detectamos cifras similares de hipocomplementemia C4 en el 71 % de los pacientes con SSP y en el 80 % de los pacientes con SSS . En la población con otras conectivopatías existía hipocomplementemia C3 en el 9 % de los pacientes, sin diferencia significativa respecto a los pacientes con SS (3,5 %) . Existían diferencias claramente significativas entre ambas poblaciones si analizábamos los niveles de C4, el cual estaba disminuido en un 78 % de los pacientes con SS frente al 36,6 % en otras conectivopatías.

La presencia de hipergammaglobulinemia es más frecuente en pacientes con SSS (66,6 %), con diferencias estadísticamente significativa respecto a los pacientes con SSP (0 %) . Los trabajos de Motsopoulos et al ⁸⁶ describen un 80 % de casos de SSP con hipergammaglobulinemia, lo que contrasta con nuestras observaciones (0 %). La presencia de hipergammaglobulinemia en la población con conectivopatías diferentes al SS fue del 70 %, superior al 45,4 % presentado por los pacientes con SS, diferencias claramente significativas

Los anticuerpos antinucleares fueron positivos en el 95,45 % de los pacientes con SS , sin diferencias significativas entre los pacientes con SSP (71,4%) y pacientes con SSS (100 %). Estos resultados son similares a los descritos en la literatura ⁸⁹.

En la población con otras conectivopatías la incidencia de ANA positivos fue del 83,3 %, que al compararla con la incidencia en pacientes con SS (95,4 %) tampoco muestra diferencias estadísticamente significativas.

Los patrones de distribución de estos anticuerpos son similares en los pacientes con SSP y los pacientes con SSS. Tampoco existían diferencias entre la población con SS y la que presentaba otras conectivopatías, en lo que respecta a los patrones de los ANA.

La presencia de anticuerpos anti-ENA fue más frecuente entre los pacientes con SSS (18 %) que en los pacientes con SSP (0 %), si bien estas diferencias no son significativas. En los pacientes con SS la presencia de anticuerpos Ro-SSA (18,1 %) y La-SSB (13,6 %) es superior a la presentada en la población con otras conectivopatías (0 %), diferencias estadísticamente casi significativas. Los autores consultados dan una positividad del 75 % para Ro-SSA y del 40 % para La-SSB en pacientes con SS⁸⁹. Ramos et al²⁸¹ describen una positividad del 40 % para Ro-SSA y del 20 % para La-SSB en pacientes con SSP.

Los anticuerpos anti-DNA se presentan con frecuencias similares entre pacientes con SSP y pacientes con SSS. La incidencia de estos anticuerpos fue superior en los pacientes con SS (22,7 %) a la que presentaban los pacientes afectados de otras colagenosis (6,6 %) aunque estas diferencias no son significativas. En este trabajo no hemos encontrado anticuerpos anticentrómero en pacientes expuestos a sílice, pese a diagnosticarla en un 12% de los individuos expuestos. En un trabajo previo de nuestro grupo¹⁸ ya se hizo alusión a esta llamativa ausencia.

VI.- CONCLUSIONES

De los resultados obtenidos en el presente trabajo, obtenemos las siguientes conclusiones:

- 1.- La exposición a sílice da lugar a la aparición de diversas alteraciones clínicas y biológicas de naturaleza autoinmune.
- 2.- Los cuadros clínicos observados presentan múltiples manifestaciones propias de diferentes conectivopatías .
- 3.- La exposición a sílice provoca una mayor frecuencia de aparición de síndrome de Sjögren.
- 4.- El tiempo de exposición a sílice es mayor en los pacientes afectos de colagenosis que en los que no desarrollaron ninguna patología sistémica.
- 5.- La proporción de aparición de SS en pacientes expuestos a sílice es superior a la de la población no expuesta.
- 6.- La exposición laboral a sílice predispone a los pacientes con SS para la aparición de otras conectivopatías asociadas, con mayor frecuencia que en la población con SS no expuesta.
- 7.- El tiempo de exposición a sílice en los pacientes con SS no presentó una clara correlación con una mayor frecuencia de desarrollo de colagenosis.
- 8.- El SS no es una conectivopatía de aparición precoz en los individuos expuestos a sílice.
- 9.- Cuanto más tiempo transcurra desde el inicio de exposición menos posibilidades

habrá de desarrollar otra conectivopatía asociada al SS.

10.- La presencia de manifestaciones cutáneas es mayor en los pacientes con SSS.

11.- La frecuencia de aparición de fenómeno de Raynaud en los pacientes expuestos a sílice es superior a la de la población general, y cuando se localiza en los pies es muy evocadora del carácter secundario del SS

12.- La presencia de inflamación articular indudable o de rigidez matinal se asocian de manera significativa al SSS

13.- La presencia de sintomatología digestiva es mas frecuente en los pacientes que desarrollaron un SS que en los pacientes con otras conectivopatías.

14.- La presencia de alteraciones clínicas o en el estudio baritado de esófago orienta hacia el carácter secundario del SS.

15.- Los síntomas clínicos y los exámenes complementarios que indican la existencia de SS son positivos con igual frecuencia en pacientes con SSP y pacientes con SSS.

16.- Las alteraciones cardiovasculares o renales no son frecuentes en el SS.

17.- Observamos que la presencia de clínica respiratoria es superior en los pacientes con SS y exposición a sílice que en los pacientes con SS no expuestos a sílice. Los pacientes con SSS presentan mayor frecuencia de alteraciones radiográficas y en el estudio funcional respiratorio, que los que padecen SSP.

18.- La presencia de alteraciones en la morfología capilar es más frecuente en los pacientes con SSP.

19.- La presencia de anemia, VSG elevada, factor reumatoide positivo, hipergammaglobulinemia, va asociado con más frecuencia al carácter secundario del SS. La leucopenia es mas frecuente en individuos con SS expuestos a sílice que en los pacientes no expuestos.

20.- La presencia de anticuerpos anti-ENA es más frecuente entre los pacientes con SSS

VII. RESUMEN

Los individuos expuestos a sílice por razones profesionales, exhiben una gran variedad de manifestaciones clínicas y biológicas, propias de procesos autoinmunes. Un aspecto muy importante dentro del espectro de manifestaciones autoinmunes de la exposición laboral a sílice es el desarrollo de un síndrome de Sjögren, posibilidad que sólo fué valorada previamente de forma muy superficial en algún trabajo aislado.

Estudiamos a 124 individuos, 84 %mujeres y 16 % hombres que habían trabajado expuestos a sílice durante 7,9 años por término medio. Al cerrar el estudio, 55 pacientes (44,35 %) del total presentaban rasgos evidentes de alguna conectivopatía.

De los 124 pacientes estudiados, con exposición laboral a sílice, presentaron SSP 7 pacientes (5,63 %) de los cuales 1 era hombre (14,2 %) y 6 eran mujeres (85,7 %). Presentaron SSS, 15 pacientes (12,09 %), todos los cuales eran mujeres.

Los pacientes con SSS tenían asociadas las siguientes conectivopatías: L.E.S (60 %), ESP (60 %), síndrome de superposición (40 %), polimiositis (13%), indeterminada (13 %). Estos porcentajes son superiores a los descritos en la literatura, lo que indica que la exposición laboral a sílice puede predisponer a los pacientes con SS para la aparición de alguna patología asociada con mayor frecuencia que en la población con SS no expuesta.

El tiempo medio de exposición a sílice en los pacientes con SS fue, en conjunto, de 7,6 años; algo superior al que presentaron los pacientes con colagenosis pero sin SS asociado. Fue superior en los casos de pacientes con SSP (10 años con respecto a los pacientes con SSS (6 años; DS:2,6).

La latencia fue mayor en los individuos con SSP (25,8 años) que en los pacientes con SSS (16,2 años).

Presentaron manifestaciones cutáneas 19 pacientes (86,36 %) con SS. Todos los pacientes con SSS tuvieron alguna manifestación de este tipo, mientras que solo las presentaron el 57,1 % de los pacientes con SSP. La presencia de fotosensibilidad y de úlceras digitales van asociadas con mayor frecuencia al SSS.

Presentaron fenómeno de Raynaud 10 pacientes (45,5 %), con mayor frecuencia entre los pacientes con SSS (53 %) que entre los pacientes con SSP (28,5 %). La presencia de este fenómeno en los pies, por tanto, es muy evocadora de que se trate de un SSS.

La afección articular estuvo presente en 21 pacientes (99 %), con frecuencias similares en los pacientes con SSP (85,7 %) y los pacientes con SSS (100 %). El análisis específico de las distintas manifestaciones articulares indica que la presencia de inflamación articular indudable o de rigidez matinal se asocian de manera significativa al carácter secundario del SS.

La afección neurológica se presentó en 4 pacientes con SS (18,8 %. En todos los casos se trataba de pacientes con SSS. Los síntomas y signos correspondieron a: mononeuropatía (26,6 %) y psicosis (6,6 %).

Presentaron alteraciones digestivas 14 pacientes (63,6 %), sin diferencias significativas entre pacientes con SSP (57,4 %) y pacientes con SSS (66,6 %). La presencia de sintomatología digestiva es mas frecuente en los pacientes que desarrollaron un SS (63,6 %) que en los pacientes con otras conectivopatías (30%). Concretamente, la disfagia aparece en el 40 % de los pacientes con SS y en el 20 % de los pacientes con colagenosis sin SS. Además, la presencia de

disfagia orienta hacia el carácter secundario del SS.

El estudio baritado de esófago presentó alteraciones en el 33 % de los pacientes con SSP y en el 40 % de los pacientes con SSS, sin hallar diferencias significativas. Las alteraciones fueron mucho más frecuentes en el grupo de pacientes con SS (38 %) que en los pacientes con conectivopatía pero sin SS (10%).

Se realizó esofagomanometría tan sólo en 5 pacientes con SS (1 SSP y 4 SSS), dado que esta técnica ha sido sustituida de forma paulatina por el estudio isotópico, por la mejor tolerancia hacia este último. Fue positiva en 2 pacientes, ambos con SSS (40 %). Las alteraciones encontradas consistieron en hipomotilidad distal en 1 paciente e hipotonía de esófago inferior en 2.

El estudio isotópico de esófago estuvo alterado en el 71,4 % de los pacientes con SSP y en el 73,3 % de los pacientes con SSS, si bien las diferencias no fueron significativas. En los pacientes con SSP, las alteraciones encontradas consistieron en: retraso distal (71,4 %), retraso medio (28,5 %), retraso proximal (28,5 %) y reflujo (14,2 %). En los pacientes con SSS, las alteraciones consistieron en: retraso distal (66,6 %), retraso medio (60 %), retraso proximal (6,6%) y reflujo(27 %).

Las alteraciones isotópicas aparecieron con frecuencias muy similares en los pacientes con colagenosis tuviesen o no SS asociado (73 y 71 % respectivamente). La elevada sensibilidad de esta prueba le resta especificidad.

Todos los pacientes con SS, tenían algún tipo de molestias oculares subjetivas. Presentaron queratitis el 91 % de los pacientes: 100 % de los pacientes con SSP y 86,6 % con SSS, detectamos la presencia de queratitis en el 63 % de

los pacientes con alteraciones sistémicas sin SS completo. El test de Schirmer, se alteró en el 82 % de los pacientes con SS.

Todos los pacientes con SSP, y el 93,3 % de los pacientes con SSS tenían algún tipo de molestias bucales subjetivas. Los síntomas sólo estaban presentes en el 53 % de los pacientes con colagenosis que no sufrían un SS completo.

La gammagrafía de glándulas salivares resultó patológica en el 14,28 % de los pacientes con SSP en el 46,6 % de los pacientes SSS. El estudio fue positivo con mayor frecuencia en los pacientes con SS (36,3 %) que en los pacientes con otras conectivopatías (10 %)

Biopsiamos las glándulas salivares sólo en 2 pacientes con SSP y en 1 caso de SSS. Todas fueron positivas.

El flujo salivar no estimulado presentaba un descenso patológico en el 16,6 % de los pacientes con SSP y en el 30,7 % de los secundarios. Los volúmenes de flujo salivar fueron más bajos en la población con SS (en el 26,3 %) que en los pacientes con otras conectivopatías (en el 22,7 %).

Entre los 102 pacientes que no tenían SS, 17 pacientes (16,6 %) tuvieron algún síntoma o dato exploratorio de sequedad oral, 22 (21,5 %) presentaron algún dato de sequedad ocular y 14 (13,7 %) referían datos de ambos. Las diferencias con respecto a los pacientes con SS son claramente significativas.

Las alteraciones cardiovasculares o renales fueron muy poco frecuentes.

Presentaron clínica respiratoria el 50 % de los pacientes con SS, con mayor frecuencia en los pacientes con SSS (60 %) que en los pacientes con SSP (28,5

%). Los síntomas respiratorios aparecieron en un 60 % de los pacientes con otras conectivopatías.

No se detectó ninguna anomalía en las radiografías de tórax de los pacientes con SSP mientras que sí aparecían en el 86,6 %, de los pacientes con SSS, con diferencias claramente significativas entre ambos grupos. Las anomalías consistieron en: silicosis (66,6 %), fibrosis (60 %), reacción pleural (13,3 %), derrame pleural (6,6 %), TBC (6,6 %).

El estudio funcional respiratorio fue patológico en el 45,5 % de los pacientes con SS, con frecuencias superiores más elevadas en los pacientes con SSS (60 %) que en los que presentaban SSP (14,2 %). La población con otras conectivopatías presentó alteraciones del estudio funcional respiratorio en el 26,6 % de los casos.

El paciente con SSP y alteración respiratoria mostró un patrón obstructivo. Entre los pacientes con afección respiratoria y SSS, las alteraciones fueron: patrón restrictivo (33,3 %), patrón obstructivo (26,6 %), difusión baja (20 %).

El estudio capilaroscópico del lecho ungueal mostró una pobreza vascular (menos de 10 capilares por mm) en el 80 % de los pacientes con SSP y en el 75 % de los secundarios, diferencias no significativas. Existía una pobreza vascular similar en pacientes con SS (76,5 %) y en la población que presentaba otras conectivopatías (85 %). La presencia de una morfología capilar anormal es más frecuente en los pacientes con SSP (20 %) que en los pacientes con SSS (75 %) con diferencias casi significativas. No existían diferencias significativas en los patrones vasculares entre la población con SS y la que presentaba otras conectivopatías.

Entre los pacientes con SSP, ninguno presentó anemia, trombopenia o elevación de VSG, 42,8 % leucopenia y el 57,1 % linfopenia. Entre los pacientes con SSS, ninguno presentó trombopenia, 40 % anemia, 73,3 % leucopenia, 80 % linfopenia y 66,6 % elevación patológica de VSG.

La presencia de una VSG elevada va asociado con más frecuencia al carácter secundario del SS. Había diferencias casi significativas entre los pacientes con SSP y SSS en cuanto a la presentación de anemia, más frecuente entre los pacientes con SSS. No existían diferencias significativas entre ambos grupos, respecto a la presencia de leucopenia, linfopenia o trombopenia. En la población con colagenosis distintas al SS presentaron anemia el 36,6 % de los pacientes, leucopenia el 60 %, linfopenia en el 53,3 %, trombopenia el 3,3 % y elevación de VSG el 43,3 %, sin que existieran diferencias significativas con respecto a los pacientes con SS.

La presencia de leucopenia es superior en nuestra serie de pacientes expuestos a sílice (60 %) frente al 10 % descrito por otros autores.

La afección hepática y muscular fue muy poco frecuente entre nuestros pacientes.

La presencia de factor reumatoide positivo fue mas frecuente en los pacientes con SSS (50%) que en los pacientes con SSP (0%). El porcentaje de positividad del FR en la población con SS (36,8 %) es superior al presentado por los pacientes con otras conectivopatías (17,3 %), diferencias que no son estadísticamente significativas.

Presentaron una proteína C reactiva positiva, el 16,6 % de los pacientes con SSP y el 50 % de los pacientes con SSS. Las diferencias no alcanzan el grado de

significación estadística. El porcentaje de positividad de PCR es similar en las poblaciones con SS (42,1 %) y los pacientes con otras conectivopatías (39,1 %), sin diferencias significativas .

Ningún paciente con SSP presentó anomalías en las cifras de C3 mientras que el 13,3 % de los pacientes con SSS presentaron cifras bajas de C3; las diferencias entre ambos grupos no son significativas. Detectamos cifras similares de hipocomplementemia C4 en el 71 % de los pacientes con SSP y en el 80 % de los pacientes con SSS . En la población con otras conectivopatías existía hipocomplementemia C3 en el 9 % de los pacientes, sin diferencia significativa respecto a los pacientes con SS (3,5 %) . Existían diferencias claramente significativas entre ambas poblaciones si analizábamos los niveles de C4, el cual estaba disminuido en un 78 % de los pacientes con SS frente al 36,6 % en otras conectivopatías.

La presencia de hipergammaglobulinemia es más frecuente en pacientes con SSS (66,6 %), con diferencias estadísticamente significativa respecto a los pacientes con SSP (0 %) . La presencia de hipergammaglobulinemia en la población con conectivopatías diferentes al SS fue del 70 %, superior al 45,4 % presentado por los pacientes con SS, diferencias claramente significativas

Los anticuerpos antinucleares fueron positivos en el 95,45 % de los pacientes con SS , sin diferencias significativas entre los pacientes con SSP (71,4 %) y pacientes con SSS (100 %).

En la población con otras conectivopatías la incidencia de ANA positivos fue del 83,3 %, que al compararla con la incidencia en pacientes con SS (95,4 %) tampoco muestra diferencias estadísticamente significativas.

Los patrones de distribución de estos anticuerpos son similares en los pacientes con SSP y los pacientes con SSS. Tampoco existían diferencias entre la población con SS y la que presentaba otras conectivopatías, en lo que respecta a los patrones de los ANA.

La presencia de anticuerpos anti-ENA fue más frecuente entre los pacientes con SSS (18 %) que en los pacientes con SSP (0 %), si bien estas diferencias no son significativas. En los pacientes con SS la presencia de anticuerpos Ro-SSA (18,1 %) y La-SSB (13,6 %) es superior a la presentada en la población con otras conectivopatías (0 %), diferencias estadísticamente casi significativas.

Los anticuerpos anti-DNA se presentan con frecuencias similares entre pacientes con SSP y pacientes con SSS. La incidencia de estos anticuerpos fue superior en los pacientes con SS (22,7 %) a la que presentaban los pacientes afectados de otras colagenosis (6,6 %) aunque estas diferencias no son significativas. En este trabajo no hemos encontrado anticuerpos anticentrómero.

VIII.- BIBLIOGRAFÍA

1. Sánchez Román J. Los factores ambientales y su poder desencadenante de respuestas autoinmunes. Conferencia para el Curso de Doctorado sobre "Avances en el conocimiento de las enfermedades sistémicas". Junio, 1990. Facultad de Medicina. Sevilla.
2. Bramwell B. Difuse sclerodermia: Its frequency, its occurrence in stone-masons, its treatment by fibrolysin-elevations of temperature due to fibrolysin injections. Edimbourg. Med.J.1914, 12: 387.
3. Erasmus LD. Escleroderma in gold miners on the Witwatersrand with the particular reference to pulmonary manifestations. S.Afr.J.Lab.Clin.Med.,1957, 3: 209-231.
4. Rodman GP, Benedek TG, Medger TA Jr, Camarata RJ. The association of progressive systemic sclerosis (Scleroderma with coal miner's pneumoconiosis and others forms of silicosis). Ann Int Med1967, 66: 323-334.
5. Freneaux B, Freneaux J, Buyse N, Le Van Quyen H. L'association silicose sclerodermie. La Nouvelle Press Med., 13 Sept.1975, 4, 29: 2087-2090.
6. Hatron PY, Plouvier B, Francois M, Baclett JL, Deconnick P, Devulder B. Association lupus erythemateux et silicose. Rev.Med.Int.1982, 3: 245-246.
7. Giles RD, Sturgill BC, Suratt PM, Bolton WK. Massive proteinuria and acute renal failure in a patient with acute silicoproteinosis. Am.J.J.Med. 1978, 65: 336-342.

8. Wichmann Schlipf I, Salaberri Maestrojuán J, Pamies Andreu E, Sánchez Román J, Nuñez Roldán A. Manifestaciones autoinmunes tras la exposición profesional a sílice. XIV Congreso Nacional de Inmunología. Octubre, 1988. Granada.
9. Perez Vega H, Fernandez Cruz J, Fal A, Peiro J, Mauduit J, Sánchez Román J, Pamies Andreu E, Lastrucci B. Esclerodermia secundaria a exposición laboral a Silice. Estudio en 5 pacientes. Ier. Congreso de la Asociación de Radiólogos del Sur. Marzo, 1985. Sevilla.
10. Salaberri Maestrojuan J, Sánchez Román J, Pamies Andreu E, Wichmann Schlipf I, Varela Aguilar JM, Cano S. Colagenosis inducida por exposición industrial a sílice (I). Manifestaciones clínicas. V Reunión Científica de la Sociedad Andaluza de Medicina Interna. Noviembre, 1987. Cadiz.
11. Salaberri Maestrojuan J, Sánchez Román J, Pamies Andreu E, Wichmann Schlipf I, Varela Aguilar JM, Velasco Antequera J. Colagenosis inducida por exposición industrial a sílice (II). Datos analíticos e inmunobiológicos (comunicación refundida con la anterior). V Reunión Científica de la Sociedad Andaluza de Medicina Interna. Noviembre, 1987. Cadiz.
12. García Solis D, Salaberri Maestrojuan J, Sánchez Román J, Pamies Andreu E, Rodríguez JR. Study of esophageal function with RN methods in patients professionally exposed to silica. European Nuclear Medicine Congress. Septiembre, 1988. Milan (Italia).

13. Fernandez Cruz J, Sánchez Román J, Jimenez Ruiz M. Colagenosis inducida por exposición industrial a sílice: manifestaciones clinico-radiologicas a proposito de 17 casos. 17th International Congress of Radiology. Junio-Julio, 1989. Paris (Francia).
14. Wichmann Schlipf I, Salaberri Maestrojuan J, Pamies Andreu E, Sánchez Román J, Nuñez Roldán A. Heterogeneidad de la patología autoinmune asociada a la exposición profesional a sílice. XII Congreso Nacional de Inmunología. Noviembre, 1987. Bilbao.
15. Wichmann Schlipf I, Sánchez Román J, Martino C, Salaberri Maestrojuan J, Nuñez Roldán A. Heterogeneidad de la respuesta inmune en la exposición profesional a sílice. Influencia del fenotipo HLA. XV Congreso Nacional de la Sociedad Española de Inmunología. 1989. Palma de Mallorca.
16. Wichmann Schlipf I. Heterogeneidad de la respuesta autoinmune en la exposición profesional a sílice. Tesis doctoral. 1989. Facultad de Medicina de Sevilla.
17. Salaberri Maestrojuan J. Alteraciones inmunológicas en sujetos expuestos cronicamente a sílice. Tesis doctoral. 1990. Facultad de Medicina de Sevilla.
18. Sanchez-Roman J, Wichmann I, Salaberri J, Varela JM, Nuñez-Roldan A. Multiple clinical and biological autoimmune manifestations in 50 workers after occupational exposure to silica. *Ann Rheum Dis*. 1993 Jul. 52(7):534-8.

19. Sánchez Román J, Pamies Andreu E, Fernández Cruz J, Nuñez Roldán A, Castillo Gomez J, Rivera Benitez I, Avila Rivera JM. Esclerodermia secundaria a exposición a sílice. Estudio en 5 pacientes. XVI Congreso Nacional de la Sociedad Española de Medicina Interna. Junio,1984. Salamanca.
20. Salaberri Maestrojuan J, Sánchez Román J, Pamies Andreu E, Varela Aguilar JM, Wichmann Schlipf I, Nuñez Roldan A. Acumulacion familiar de distintas enfermedades sistémicas en la exposición industrial a sílice. XVII Congreso de la Sociedad Española de Reumatología. Mayo, 1988. Barcelona.
21. Koeger AC, Marre JP, Rozenberg S, Gutmann L, Bourgeois P. Autoimmune diseases after unusual exposure to silica or silicones. 3 cases. *Ann Med Interne (Paris)*. 1992. 143(3):165-70.
22. Johnson WM, Busnardo MS. Silicosis following employment in the manufacture of silica flour and industrial sand. *J Occup Med*. 1993 Jul. 35(7):716-9.
23. Lanza AJ. Ed *Silicosis and Asbestosis*, Oxford University Press, New York, 1938.
24. Ziskind M, Jones RN, Weill H. Silicosis. *Am Rev Dis*. 113, 643, 1976.
25. Stober W, Brieger H. On the theory of silicosis IV. The topochemical interaction, *Arch Environm health*, 16, 706, 1968.
26. Reisner MTR. Pneumoconiosis and dust exposure-results of an investigation with a definite dust exposure for periods of 7-10 years, in *Inhaled Particles and vapours II*. Proc Int Symp, organized by the British Occupational Hygiene Society, Davies CN, Ed., Pergamon Press, Oxford, 1977, 453.

27. Reisner MTR. Results of epidemiological studies of pneumoconiosis in West German coal mines, in *Inhaled Particles and vapours II*. Proc Int Symp, organized by the British Occupational Hygiene Society, Unwin Brothers limited, Gresham Press, England, 1971, 921.
28. Walton WH, Dogson J, Hadden GC, Jacobsen M. The effect of quartz and other noncoal dust in coal workers' pneumoconiosis, in *Inhaled Particles IV*, Proc Int Symp, organized by the British Occupational Hygiene Society, Walton WH, Ed, Pergamon Press, Oxfors, 1977, 669.
29. Beadle DG. The relationship between the amount of dust brethed and the development of radiological signs of silicosis: an epidemiological study in South African gold miners. In *Inhaled Particles III*, Procc. Int. Symp. organized by the British Occupational Hygiene Society, Walton W.H., Ed. Unwin Brothers Limited, Gresham Press, 1971, 953.
30. Beadle DG. An epidemological study of the relationship between the amount of dust breathed and the incidence of silicosis in South African gold miners, in *Inhaled Particles Vapours II*, Proc. Int. Symp. organized by the British Occupational Hygiene Society, Davies C.N., Ed. Pergamon Press, Oxford, 1967, 479.
31. Jacobsen M, Rae S, Walton WH, Rogan JM. The relationship between pneumoconiosiss and dust exposure in British coal mines, *Inhaled Particles III*, Proc Int Symp organized by the British Occupational Hygiene Society, walton WH, Ed Unwin Brothers Limited, Gresham Press, England, 1971, 903.
32. Pernis B. Immunological reactions and pulmonary dust disease. *Ann Occup Hyg*. 9, 49, 1966.

33. Longley EO. Dust diseases of the lungs. I. *Med J Aust*, 2, 474, 1978.
34. Longley EO. Dust diseases of the lungs. II. *Med J Aust*, 2, 423, 1978.
35. McLintock JS, Rae S, Jacobsen M. The attack rate of progressive massive fibrosis in British coalminers, in *Inhaled Particles II*, Proc Int Symp organized by the British Occupational Hygiene Society in London, Walton WH, Ed. Unwin Brothers Limited, Gresham Press, England, 1971, 933.
36. Lee KP : Lung response to particulates with emphasis on asbestos and other fibrous dusts .*CRC Critical Rev Toxicol*.14: 33-86,1985.
37. Brody AR, Hill LH, Adkins B Jr, O'Connor RW: Crisotile asbestos inhalation in rats: deposition pattern and reaction of alveolar epithelium and pulmonary macrophages. *Am Rev Respir Dis*. 123: 670-679,1981.
38. Scheel LD, Smith B, Van Riper J, Fleischer E. Toxicity of silica II. Characteristics of protein films absorbed by quartz, *Arch Industrial Hyg Occup Med*, 9, 29, 1954.
39. Johnson KJ, Chapman WE, Ward PA. Immunopathology of the lung, *Am J Pathol* 95 (3), 795, 1979.
40. Ronald K. Scheule, Andrij Holian. Immunologic aspects of pneumoconiosis. *Experimental Lung Research*. 17:661-685 (1991).
41. Nash T, Allison AC, Harington JS. Physico-chemical properties of silica in relation to its toxicity. *nature (london)*, 210, 259, 1966.

42. Kane AB, Stanton RP, Raymond EG, Dobson ME, Knafelc ME, Farber JL. Disociation of intracellular lysosomal rupture from the cell death caused by silica. *J Cell Biol.* 87, 643, 1980.
43. Allison AC, Harington JS, Birbeck M. An examination of the cytotoxic effects of silica on macrophages. *J. Exp. Med.*, 124, 141, 1966.
44. Pernis B. Silicosis, in *Textbook of Immunopathology*, Vol. 1, Meischer PA and Muller-Eberhard HJ, Eds., Grune & Stratton, New York, 1976, 443.
45. Kilburn KH, Hudson AR, Halprin GM, McKenzie WN, Merchant JA. Two patterns for bronchial damage from inhaled materials. *Chest*, 65, 615, 1974.
46. Morgan WKC, Lapp NL. Respiratory disease in coal miners. *Am Rev respir Dis.* 113, 531, 1976.
47. Belt TH, Ferris AA, King EJ. The silicotic nodule in human and experimental silicosis: a comparative study. *J. Pathol.* 51, 263, 1940.
48. Davis GS: Pathogenesis of silicosis: Current concepts and hypotheses. *Lung* 164: 139-154, 1986.
49. Brody AR, Overby LH: Incorporation of tritiated thymidine by epithelial and interstitial cells in bronchiolar alveolar regions of asbestos exposed rats. *Am J pathol.* 134: 133-140, 1989.
50. Sorokin SP, Brain JD: Pathways of clearance in mouse lungs exposed to iron oxide aerosols. *Anat Rec.* 181: 581-626, 1975.

51. Brody AR: Pulmonary cell interactions with asbestos fibers in vivo and in vitro. *Chest* 89: 155s-159s, 1986.
52. Brody AR, Hill LH: Interstitial accumulation of inhaled chrysotile asbestos fibers and consequent formation of microcalcifications. *Am J Pathol* 109: 107-114, 1982.
53. Warheit DB, Chang LY, Hill LH, Hook GER, Crapo JD, Brody AR: Pulmonary macrophage accumulation and asbestos induced lesions at site of fiber deposition. *Am Rev Respir Dis*. 129: 301-310, 1984.
54. Warheit DB, Hill Lh, George G, Brody AR: Time course of chemotactic factor generation and the corresponding macrophage response to asbestos inhalation. *AM Rev Respir Dis*. 134: 128-133, 1986.
55. Warheit DB, Overby LH, Brody AR: Pulmonary macrophages are attracted to inhaled particles on alveolar surfaces. *Exp. Lung Res*. 14: 51-66, 1988.
56. Lindenschmidt RC, Driscoll KE, Perkins MA, Higgins JM, Maurer JK, Belfiore KA: The comparison of a fibrogenic and two nonfibrogenic dusts by bronchoalveolar lavage. *Toxicol Appl Pharmacol*. 102: 268- 281. 1990.
57. Callis AH, Sohnle PG, Mandel GS, Weissner J, Mandel NS: Kinetics of inflammatory and fibrotic pulmonary changes in a murine model of silicosis. *J Lab Clin Med*. 105: 547- 553, 1985.
58. Chang LY, Overby LH, Brody AR, Crapo JD: Progressive lung cell reactions and extracellular matrix production after a brief exposure to asbestos. *Am J Pathol* 131: 156-170, 1988.

59. Schuyler M, Ziskind M, Salvaggio J. Cell- mediated immunity in silicosis, *Am Rev Respir Dis.* 116, 147, 1977
60. Pearsall NN, Weiser RS. The macrophage in allograft immunity I. The effects of silica as a specific macrophages. *J Reticuloenothel Soc.* 5, 107, 1968.
61. Pearsall NN, Weiser RS. The macrophage in allograft immunity II. Passive transfer with immune macrophages. *J Reticuloenothel Soc.* 5, 121, 1968.
62. Calhoun WJ, Christman JW, Ershler WB, Graham WG, Davis GS: Raised immunoglobulin concentrations in bronchoalveolar lavage fluid of healthy granite workers. *Thorax* 41: 266- 273,1986.
- 63 Watanabe S, Shirakami A, Takeichi T, Ohara T, Saito S: Alterations in lymphocyte subsets and serum immunoglobulin levels in patients with silicosis. *J Clin Lab Immunol* 23: 45-51, 1987.
64. Schroeder W, Franklin EC, McEwen C. Rheumatoid factors in patients with silicosis with round nodular fibrosis of the lung in the absence of rheumatoid arthritis (with a note on the failure to induce such factors in animals). *Arthritis rheum*, 5 (1, 10, 1962).
65. Kitaev MI, Tyurebayeva BN. Cellular and humoral hypersensitivity reactions during silicosis and silicotuberculosis. *J Hyg Epidemiol Microbiol Immunol.* 22 (3), 278, 1978.
66. Bailey WC, Brown M, Buecher HA, Weill H, Ichinose H, Ziskind M. Silico-mycobacterial disease in sandblasters. *Am. Rev. Respir. Dis.* 110, 115, 1974

67. Jones RN, Turner-Warwick M, Ziskind M, Weill H. High prevalence of antinuclear antibodies in sandblaster's silicosis, *Am Rev Dis*, 113, 393, 1977.
68. Turner-Warwick M. Immune reactions in pulmonary fibrosis, *Chweiz Med Wochenschr*, 107, 171, 1977.
69. Burrell R. Immunological aspects of coal workers' pneumoconiosis. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 200, 4, 1972.
70. Constantinidis K. Pneumoconiosis and rheumatoid arthritis (Caplan's syndrome). *Br.J.Clin.Pract.* 31 (4), 25, 1977.
71. Chiappino G. Further investigations on the gammaglobulin content of human silicotic lesions using immune fluorescence. *Med. lav.* 58 (6-7), 417, 1967.
72. Burrell RG, Wallace JP, Andrews CE. Lung antibodies in patients with pulmonary disease. *Am. Rev. Respir. Dis.* 89, 697, 1964.
73. Kang KY, Yagura T, Yamamura Y. Antinuclear factor in pneumoconioses. *N Eng J Med.* 288 (abstr) 164, 1973.
74. Kalman E. Experiments concerning the demonstration of autoimmunization in silicosis, *Med Lav.* 54 (1), 1, 1963.
75. Lippmann M, Eckert HL, Hahon N, Morgan WKC. Circulating antinuclear and rheumatoid factors in coal miners. A prevalence study in Pennsylvania and West Virginia, *Ann Int Med*, 79, 807, 1973.

76. Vigliani E, Pernis B. An immunological approach to silicosis, in Proceedings of the Pneumoconiosis Conference, Orenstein, AJ. Ed, Little Brown, Boston, 1959, 35.
77. Baetjer AM, Vintinner FJ: The effect of silica and feldspar dusts on susceptibility to lobar pneumonia. *J Invest Hyg Toxicol* 26: 101, 1944.
78. Miller SD, Zarkower A. Alterations of murine immunologic responses after silica dust inhalation. *J Immunol.* 113 (5), 1533, 1974.
79. Cate CC, Burrell R. Lung antigen induced cell-mediated immune injury in chronic respiratory diseases. *Am. Rev. Respir. Dis.* 109, 114, 1974.
80. Dill J, Fox R, Landrigan P, MacSween M, Osborn D, Rajaraman R. A study of lung specific, cell-mediated immunity in chronic pulmonary diseases. *Clin Allergy.* 7, 539, 1977.
81. Heppleston AG, Stiles JA. Activity of a macrophage factor in collagen formation by silica. *Nature*, 1967, 214: 521-522.
82. Amento EP, Bhan AK, McCullagh KG, Krane SM: Influences of gamma interferon on synovial fibroblast-like cells: Ia induction and inhibition of collagen synthesis. *J Clin Invest* 76: 837- 848, 1985.
83. Korn JH: Fibroblast prostaglandin E2 synthesis: Persistence of an abnormal phenotype after short-term exposure to mononuclear cell products. *J Clin Invest* 71: 1240- 1246, 1983.

- 84 Elias JA, Gustilo K, Freundlich B: Human alveolar macrophage and blood monocyte inhibition of fibroblast proliferation: Evidence for synergy between interleukin-1 and tumor necrosis factor. *Am Rev Respir Dis* 138: 1595- 1603, 1988.
- 85 Elias JA, Freundlich B, Kern JA, Rosenbloom J: Cytokine networks in the regulation of inflammation and fibrosis in the lung. *Chest* 97: 1439- 1445, 1990.
86. Moutsopoulos HM, Chused TM, Mann DL, Klippel JH, Fauci AS, Frank MM, Lawley TJ, Hamburger MI. Sjögren's syndrome (sicca syndrome): Current issues. *Ann Int Med* 1980,92:212-226.
87. Coll J. Nuevos conceptos del síndrome de Sjögren. *Med Clin* 1987, 89: 108-111.
88. Salleras M, Umbert P, eds. Síndrome de Sjögren. En: *Manifestaciones cutaneas de las colagenosis*. Madrid: Menarini, 1995
89. Hughes GRV, ed. Síndrome de Sjögren. En: *Enfermedades del tejido conectivo*. Barcelona: Consulta, 1987.
90. Sjögren H. Zur Kenntneis der keratoconjunctivitis sicca (keratitis filiformis bei hypofunktion der tranendrusen). *Acta Ophthalmologica* 1933, 11 Suppl: 2, 1-151.
91. Bloch KL, Buchanan WW, Wohl MJ, Bunim JJ. Sjogren's syndrome: a clinical, pathological and serological study of sixty-two cases. *medicine* 1965, 44: 187-231.

92. Anderson LG, Talal N. The spectrum of benign to malignant lymphoproliferation in Sjogren syndrome. *Clinical and Experimental Immunology* 1972, 10:199-221.
93. Coll J. Diagnostico del síndrome de Sjögren. *Med Clin* 1995, 105: 778-779.
94. Gran JT, Myklebust G. The concomitant occurrence of Sjogren's syndrome and polymyositis. *Scand J Rheumatol.* 1992. 21(3):150-4.
95. Collin P, Korpela M, Hallstrom O, Viander M, Keyrilainen O, Maki M. Rheumatic complaints as a presenting symptom in patients with coeliac disease. *Scand J Rheumatol.* 1992. 21(1):20-3.
96. Uddenfeldt P, Danielsson A, Forssell A, Holm M, Ostberg Y. Features of Sjogren's syndrome in patients with primary biliary cirrhosis. *J Intern Med.* 1991 Nov. 230(5):443-8.
97. Matsumoto Y, Yasue T, Miyagawa H, Mizuno N, Yoshida I. An immunoserological study of patients with vibration syndrome. *Int Arch Occup Environ Health.* 1992. 63(8): 537-9.
98. Drosos AA, Pennec YL, Elisaf M, Lamour A, Acritidis NC, Jouquan JR, Moutsopoulos HM, Youinou P. Sjogren's syndrome in patients with the CREST variant of progressive systemic scleroderma. *J Rheumatol.* 1991 Nov. 18(11):1685-8.
99. Goldman JA, Greenblatt J, Joines R, White L, Aylward B, Lamm SH. Breast implants, rheumatoid arthritis, and connective tissue diseases in a clinical practice. *J Clin Epidemiol.* 1995 Apr. 48(4):571-82.

100. Lamm SH. Silicone breast implants and long-term health effects: when are data adequate? *J Clin Epidemiol*. 1995 Apr. 48(4). P 507-11.
101. Hirmand H, Latrenta GS, Hoffman LA. Autoimmune disease and silicone breast implants. *Oncology (Huntingt)*. 1993 Jul. 7(7):17-24.
102. Haga HJ, Haaland P, Haga T. Silicone breast implants and collagen diseases. *Tidsskr Nor Laegeforen*. 1992 Feb 28. 112(6):763-4.
103. Ishida M, Yamada Y, Nakazaki S, Kawami M, Ebihara I. Progressive pulmonary fibrosis in a case of Sjogren's syndrome with asbestos exposure. *Nippon Kyobu Shikkan Gakkai Zasshi*. 1995 Feb. 33(2):144-9.
104. Andonopoulos AP, Drosos AA, Skopouli FN, Moutsopoulos HM. Sjögren's syndrome in rheumatoid arthritis and progressive systemic sclerosis. A comparative study. *Clin Exp Rheumatol* 1989, 7: 203-205.
105. Moutsopoulos HM, Klippel JH, Pavlidis NA, Wolf RO, Sweet JB, Steinberg AD, Chu FC, Tarpley TM. Correlative histologic and serologic findings of sicca syndrome in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1980, 25: 36-40.
106. Seifert G, Geiler G. Speichel drusen und rheumatismus. *Deutsche Medizinische Wochenschrift* 1957, 82: 1415.
107. Pavlidis NA, Karsh J, Moutsopoulos HM. The clinical picture of primary Sjögren syndrome: a retrospective study. *J Rheumatol* 1982, 9:685-690.

108. Siamopoulou-Mavridou A. Sjögren's syndrome in childhood. *Eur J Paediatr* 1989, 148: 523-524.
109. Drosos AA, Andonopoulos AP, Costopoulos JS, Papadimitriou CS, Moutsopoulos HM. Prevalence of primary Sjögren's syndrome in an elderly population. *Brit J Rheumatol* 1988, 27: 123-127.
110. Daniels TE, Aufdemorte THB, Greenspan JS. Histopathology of Sjögren's syndrome. En: Talal N, Moutsopoulos HM, Kassan SS (eds). *Sjögren's syndrome, clinical and immunological aspects*. Springer-Verlag-Berlin 1987, 41-52.
111. Skopouli FN, Fox PC, Galanopoulou V, Atkinson JC, Jaffe ES, Moutsopoulos HM. T-cell subpopulations in the labial minor salivary gland histopathology lesion of Sjögren's syndrome. *J Rheumatology* 1991, 18: 210-214.
112. Dustin ML, Springer TA. Lymphocyte function associated antigen-1 (LFA-1) interaction with intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) is one of at least three mechanisms for lymphocyte adhesion to cultured endothelial cells. *J Cell Biol* 1988, 107: 321-331.
113. Moutsopoulos HM, Talal N. Immunologic abnormalities in Sjögren's syndrome. En: Talal N, Moutsopoulos HM, Kassan SS (eds). *Sjögren's syndrome, clinical and immunological aspects*. Springer-Verlag-Berlin 1987, 258-265.
114. Talal N, Asofsky R, Lightbody P. Immunoglobulin synthesis by salivary gland lymphoid cells in Sjögren's syndrome. *J Clin Invest* 1970, 49: 49-54.

115. Tzioufas AG, Moutsopoulos HM. Síndrome de Sjögren. En: Khamashta MA, Font J, Hugues GRV, eds. Enfermedades autoinmunes del tejido conectivo. Barcelona: Doyma, 1993.
116. Schmid V, Helbron D, Lennert K. Development of malignant lymphoma in myoepithelial sialadenitis (Sjogren's syndrome). *Pathol Anat* 1982, 395: 11-43.
117. Moutsopoulos HM, Tzioufas AG, Bai MK, Papadopoulos NM, Papadimitriou CS. Serum monoclonicity in patients with Sjogren's syndrome is associated with a monoclonal B cell subset infiltrating the labial minor salivary glands. *Ann Rheum Dis* 1990, 19: 929-931.
118. Freimark B, Fandozzi R, Bone R, Bording G, Fox RI. Detection of clonally expanded salivary gland lymphocytes in Sjogren's syndrome. *Arthritis Rheum* 1989, 32: 859-869.
119. Aziz KE, McCluskey PJ, Montanaro A, Wakefield D. Vascular endothelium and lymphocyte adhesion molecules in minor salivary glands of patients with Sjogren's syndrome. *J Clin Lab Immunol.* 1992 Jan. 37(1):39-49.
120. Whittingham S, McNeilage J, Mackay IR. Primary Sjogren's syndrome after infectious mononucleosis. *Ann Int Med* 1985, 102: 490-493.
121. Yamoaka K, Miyasaka N, Yamamoto K. Possible involvement of Epstein-Barr virus in polyclonal B cell activation in Sjogren's syndrome. *Arthritis Rheum* 1988, 31: 1014-1021.

122. Mariette X, Gozlan J, Clerc D, Bisson M, Morinet F. Detection of Epstein-Barr virus DNA by in situ hybridization and polymerase chain reaction in salivary gland biopsy specimens from patients with Sjogren's syndrome. *Am J Med.* 1991 Mar. 90(3). P 286-94.
123. Saito I, Serenius B, Compton T, Fox RI. Detection of Epstein-Barr virus DNA by polymerase chain reaction in blood and tissue biopsies from patients with Sjogren's syndrome. *J Exp Med.* 1989 Jun 1. 169(6). P 2191-8.
124. Inoue N, Harada S, Miyasaka N, Oya A, Yanagi K. Analysis of antibody titers to Epstein-Barr virus nuclear antigens in sera of patients with Sjogren's syndrome and with rheumatoid arthritis. *J Infect Dis.* 1991 Jul. 164(1):22-8.
125. Deacon EM, Matthews JB, Potts AJ, Hamburger J, Bevan IS, Young LS. Detection of Epstein-Barr virus antigens and DNA in major and minor salivary glands using immunocytochemistry and polymerase chain reaction: possible relationship with Sjogren's syndrome. *J Pathol.* 1991 Apr. 163(4):351-60.
126. Yang J. Possible etiological relations between Sjogren's syndrome and Epstein-Barr virus. *Chung Hua I Hsueh Tsa Chih.* 1991 Mar. 71(3):131-5.
127. Fox RI, Luppi M, Kang HI, Pisa P. Reactivation of Epstein-Barr virus in Sjogren's syndrome. *Springer Semin Immunopathol.* 1991. 13(2):217-31.
128. Baboonian C, Venables PJ, Booth J, Williams DG, Roffe LM, Maini RN. Virus infection induces redistribution and membrane localization of the nuclear antigen La (SS-B): a possible mechanism for autoimmunity. *Clin Exp Immunol.* 1989 Dec. 78(3). P 454-9.

129. Ulirsch RC, Jaffe ES. Sjogren's syndrome-like illness associated with the AIDS-related complex. *Human Pathol* 1987, 18:1063-1067.
130. Krieg AM, Steinberg AD. Retroviruses and autoimmunity (review.) *J Autoimmunity* 1990, 3: 137-166.
131. Talal N, Dauphinee MJ, Dang H, Alexander SS, Hart DJ, Garry RF. Detection of serum antibodies to retroviral proteins in patients with primary Sjogren's syndrome (autoimmune exocrinopathy). *Arthritis Rheum.* 1990 Jun. 33(6). P 774-81.
132. Thorn JJ, Oxholm P, Andersen HK. High levels of complement fixing antibodies against cytomegalovirus in patients with primary Sjogren's syndrome. *Cl Exp Rheum* 1988, 6: 71-74.
133. León Monzón M, Soriano V, Escudero D, Gonzalez Lahoz J. Serologic reactivity versus retrovirus in patients with Sjogren's syndrome. *Med Clin* 1993, 100: 121-124.
134. Wong-Staal F, Gallo RC. Human T lymphotropic retroviruses. *Nature* 1980, 317: 395-403.
135. Fox PC. Saliva and salivary gland alterations in HIV infection. *J Am Dent Assoc.* 1991 Nov. 122(12):46-8.
136. Berman A, Reboredo G, Spindler A, Lasala ME, Lopez H, Espinoza LR. Rheumatic manifestations in populations at risk for HIV infection: the added effect of HIV. *J Rheumatol.* 1991 Oct. 18(10):1564-7.

137. Talal N. AIDS and Sjogren's syndrome. *Bull Rheum Dis*. 1991. 40(6): 6-8.
138. Talal N. Immunologic and viral factors in Sjogren's syndrome. *Clin Exp Rheumatol*. 1990 Jul-Aug. 8 Suppl 5:23-6.
139. Chanh TC, Kennedy Rg, Kanda P. Synthetic peptides homologous to HIV transmembrane glycoprotein suppress normal human lymphocyte blastogenic response. *Cell Immunol* 1988, 111: 77-86.
140. Siekevitz M, Freinberg MB, Holbrook N, Wong-Staal F, Greene EC. Activation of interleukin-2 and interleukin-2 receptor (TAC) promoter expression by the trans-activator (TAC) gene product of human T cell leukemia virus, type I. *Proc Natl Acad Sci* 1987, 84: 5389-5393.
141. Myatake S, Seiki M, Malefijt RD, Heike T, Fujisawa J, Takebe Y, Nishida J, Shlomai J, Yokota T, Yoshida M, Arai K, Arai N. Activation of T-cell derived lymphokine genes in T cells and fibroblast: effects of human T cell leukemia virus type I p41 protein and bovine papilloma virus encoded E2 protein. *Nucleic Acids Res* 1988, 16: 6547-6566.
142. Leung K, Nabel GJ. HTLV-I transactivator induces interleukin-2 receptor expression through and NF-kB-like factor. *Nature* 1988, 333: 776-778.
143. Green JE, Hinrichs SH, Vogel J, Jay G. Exocrinopathy resembling Sjogren's syndrome in HTLV-I tax transgenic mice. *Nature* 1989, 341: 72-74.
144. Kohsaka H, Yammamoto K, Fujii H et al. Fine epitope mapping of the human SSB/La protein. Identification of a distinct autoepitope homologous to a viral gag polyprotein. *J Clin Invest* 1990, 85: 1566-1574.

145. Kelly K, Siebenlist V. The regulation and expression of c-myc in normal and malignant cells. *Ann Rev Immunol* 1986, 4: 317-338.
146. Boumpas DT, Eleftheriades EG, Molina R, Barez S, Atkinson J, Older SA, Ballou JE, Tsokos GC. Myc proto-oncogene expression in peripheral blood mononuclear cells from patients with primary Sjogren's syndrome. *Arthritis Rheum* 1990, 33:49-56.
147. Kincaid MC. The eye in Sjögren's syndrome, clinical and immunological aspects. Springer-Verlag-Berlin 1987, 25-33.
148. Haralampos M, Moutsopoulos MD. Sjogren's syndrome (sicca syndrome): current issuers. *Ann Intern Med* 1980, 92:212-226.
149. Henderson JW. Keratoconjunctivitis sicca. A review with a survey of 21 additional cases. *American Journal of Ophthalmology* 1950, 33: 197.
150. Friedlaender MH. Ocular manifestations of Sjogren's syndrome: keratoconjunctivitis sicca. *Rheum Dis Clin North Am.* 1992 Aug. 18(3):591-608.
151. Daniels TE. Oral manifestations of Sjögren's syndrome. En: Talal N, Moutsopoulos HM, Kassan SS (eds.) *Sjogren's syndrome, clinical and immunological aspects.* Springer-Verlag-Berlin 1987, 15-24.
152. Risheim H, Arneberg P, Birkhed D. Oral sugar clearance and root caries prevalence in rheumatic patients with dry mouth symptoms. *Caries Res.* 1992. 26(6): 439-44.

153. Kelly CA, Griffiths ID. Major upper airways obstruction associated with Sjogren's syndrome: a case report and literature review. *Br J Rheumatol.* 1989 Dec. 28(6). P 543-5.

154. Djardi M, Barthelemy L, Sebert P. Modifications de la fonction respiratoire au cours de Gougerot-Sjogren primitif. *Rev Pneumol Clin.* 1987, 43: 85-89.

155. Talal N, Garry R, Schur P. A conserved idotype and antibodies to retroviral proteins in SLE. *J Clin Invest* 1990, 85: 1866- 1871.

156. Constantopoulos SH, Moutsopoulos HM. The respiratory system in Sjögren's syndrome. En: Talal N, Moutsopoulos HM, Kassan SS (eds. Sjogren's syndrome, clinical and immunological aspects). Springer-Verlag-Berlin 1987, 83-88.

157. Gonzalez Ruiz JM, Garcia-Satue JL, Diaz Lobato S, Esteban Calvo R, Villasante C. Pulmonary involvement in primary Sjogren syndrome. *An Med Interna.* 1994 May. 11(5): 232-4.

158. Usui Y, Kimula Y, Miura H, Kodaira Y, Takayama S, Nakayama M, Kataoka N. A case of bronchiolitis obliterans organizing pneumonia associated with primary Sjogren's syndrome who died of superimposed diffuse alveolar damage. *Respiration.* 1992. 59(2):122-4.

159. Matteson EL, Ike RW. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia and Sjogren's syndrome. *J Rheumatol.* 1990 May. 17(5):676-9.

160. Hansen LA, Prakash UB, Colby TV. Pulmonary lymphoma in Sjogren's syndrome. *Mayo Clin Proc.* 1989 Aug. 64(8):920-31.

161. Kelly C, Gardiner P, Pal B, Griffiths I. Lung function in primary Sjogren's syndrome: a cross sectional and longitudinal study. *Thorax*. 1991 Mar. 46(3):180-3.
162. Lahdensuo A, Korpela M. Pulmonary findings in patients with primary Sjogren's syndrome. *Chest*. 1995 Aug. 108(2):316-9.
163. Kassan SS, Talal N. Renal disease in Sjögren's syndrome. En: Talal N, Moutsopoulos HM, Kassan SS (eds). *Sjogren's syndrome, clinical and immunological aspects*. Springer-Verlag-Berlin 1987, 96-101.
164. Mason AMS, MacIllmurray MB, Golding PL et al. Fibrosing alveolitis associated with renal tubular acidosis. *British Medical Journal* 1970, 4:596.
165. Shearn MA. *Sjogren's syndrome*. Saunders, Philadelphia 1971.
166. Shearn MA, Tu WH. Nephrogenic diabetes insipidus and other defects of renal tubular function in Sjogren's syndrome. *American Journal of Medicine* 1965, 39:312.
167. Shearn MA, Tu WH. Latent renal tubular acidosis in Sjogren's syndrome. *Annals of the Rheumatic Disease* 1968, 27:27.
168. Shioji R, Furuyama T, Onodera S et al. Sjogren's syndrome and renal tubular acidosis. *American Journal of Medicine* 1970, 48: 456.
169. Talal N, Zisman E, Schur PH. Renal tubular acidosis glomerulonephritis and immunologic factors in Sjogren's syndrome. *Arthritis and Rheumatism* 1968, 11: 774.

170. Whaley K, Williamson J, Wilson T, McGavin MM, Hughes GRV, Hughes H, Schmulian LR, MacSween RNM, Buchanan WW. Sjogren's syndrome and autoimmunity in a geriatric population. *Age and Ageing* 1972, 1:197.

171. Moutsopoulos HM, Balow JE, Lawley TJ, Stahl NI, Antonovych TT, Chused TM. immune complex glomerulonephritis in sicca syndrome. *Am J Med* 1979, 64: 955-960.

172. Siamopoulos KC, Mavridis AK, Elisaf M, Drosos AA, Moutsopoulos HM. Kidney involvement in primary Sjögren's syndrome. *Scand J Rheumatol* 1986, 66 (suppl): 156-160.

173. Moutsopoulos HM, Cledes J, Skopouli FN, Elisaf M, Youinou P. Nephrocalcinosis in Sjogren's syndrome: a late sequela of renal tubular acidosis. *J Intern Med.* 1991 Aug. 230(2): 187-91.

174. Alexander EL. Inflammatory vascular disease in Sjögren's syndrome. En: Talal N, Moutsopoulos HM, Kassan SS (eds. *Sjogren's syndrome, clinical and immunological aspects*). Springer-Verlag-Berlin 1987, 102-125.

175. Andonopoulos AP, Lagos G, Drosos AA, Moutsopoulos HM. The spectrum of neurological involvement in Sjogren's syndrome. *Br J Rheumatol.* 1990 Feb. 29(1):21-3.

176. Drossos AA, Andonopoulos AP, Lagos G et al. Neuropsychiatric abnormalities in primary Sjogren's syndrome. *Cl Exp Rheumatol* 1989, 7:207-209.

177. Kaplan JG, Rosenberg R, Reinitz E, Buchbinder S, Schaumburg HH. Invited review: peripheral neuropathy in Sjogren's syndrome. *Muscle Nerve*. 1990 Jul. 13(7). P 570-9.
178. Hietaharju A, Yli-Kerttula U, Hakkinen V, Frey H. Nervous system manifestations in Sjogren's syndrome. *Acta Neurol Scand*. 1990 Feb. 81(2):144-52.
179. Kaltreider HB, Talal N. The neuropathy of Sjögren's syndrome. Trigeminal nerve involvement. *Ann Int Med* 1969, 70:751.
180. Wise CM, Agudelo CA. Optic neuropathy as an initial manifestation of Sjögren's syndrome. *J Rheumatol* 1988, 15: 799-802.
181. Alexander EL. Neuromuscular complications of primary Sjögren's syndrome. En: Talal N, Moutsopoulos HM, Kassan SS (eds. Sjogren's syndrome, clinical and immunological aspects). Springer-Verlag-Berlin 1987, 61-82.
182. Ellemann K, Krogh E, Arlien-Soeborg P, Halberg P. Sjogren's syndrome in patients with multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand*. 1991 Jul. 84(1):68-9.
183. Miro J, Peña-Sagredo JL, Berciano J, Insua S, Leno C, Velarde R. Prevalence of primary Sjogren's syndrome in patients with multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 1990 May. 27(5):582-4.
184. Creange A, Laplane D, Habib K, Attal N, Assuerus V. Dementia disclosing primary Gougerot-Sjogren syndrome. *Rev Neurol (Paris)*. 1992. 148(5):376-80.
185. Binder A, Snaith ML, Isenberg D. Sjögren's syndrome: a study of its neurological complication. *Br J Rheumatol* 1988, 27: 275-280.

186. Andonopoulos AP, Lagos G, Drosos AA, Moutsopoulos HM. Neurologic involvement in primary Sjögren's syndrome: preliminary report. *J Autoimmunity* 1989, 2: 485-488.

187. Leroy JP, drosos AA, Yiannopoulos DI, Youinou P, Moutsopoulos HM. Intravenous pulse cyclophosphamide therapy in myositis and Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum* 1990, 33: 1579-1581.

188. Vrethem M, Lindvall B, Holmgren H, Henriksson KG, Lindstrom F, Ernerudh J. Neuropathy and myopathy in primary Sjogren's syndrome: neurophysiological, immunological and muscle biopsy results. *Acta Neurol Scand.* 1990 Aug. 82(2):126-31.

189. Karsh J, Pavlidis N, Weintraub BD, Moutsopoulos HM. Thyroid disease in Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum* 1980, 23: 1326-1329.

190. Bouanani M, Bataille R, Piechaczyk M, Salhi SL, Pau B, Bastide M. Autoimmunity to human thyroglobulin. Respective epitopic specificity patterns of anti-human thyroglobulin autoantibodies in patients with Sjogren's syndrome and patients with Hashimoto's thyroiditis. *Arthritis Rheum.* 1991 Dec. 34(12):1585-93.

191. Hansen BU, Ericsson UB, Henricsson V, Larsson A, Manthorpe R, Warfvinge G. Autoimmune thyroiditis and primary Sjogren's syndrome: clinical and laboratory evidence of the coexistence of the two diseases. *Clin Exp Rheumatol.* 1991 Mar-Apr. 9(2):137-41.

192. Rees JL, Pal B. Stimulated eccrine gland function in primary Sjogren's syndrome. *Clin Exp Dermatol.* 1989 May. 14(3). P 191-3.

193. Alexander E, Provost TT. Cutaneous manifestations of primary Sjogren's syndrome: a reflection of vasculitis and association with anti-Ro(SS-A antibodies).
194. Katayama I, Teramoto N, Arai H, Nishioka K, Nishiyama S. Annular erythema. A comparative study of Sjogren syndrome with subacute cutaneous lupus erythematosus. *Int J Dermatol*. 1991 Sep. 30(9). P 635-9.
195. Levenstein MM, Fisher BK, Fisher LL, Pruzanski W. Simultaneous occurrence of subacute cutaneous lupus erythematosus and Sweet syndrome. A marker of Sjogren syndrome? *Int J Dermatol*. 1991 Sep. 30(9). P 640-3.
196. Katayama I, Asai T, Nishioka K, Nishiyama S. Annular erythema associated with primary Sjogren syndrome: analysis of T cell subsets in cutaneous infiltrates. *J Am Acad Dermatol*. 1989 Dec. 21(6). P 1218-21.
197. Velthuis P, Nieboer C, Kater L et al. A prospective immunofluorescence study of immune deposits in the skin of primary Sjogren's syndrome. *Acta Derm Venereol (Stock)* 1989, 69: 487-491.
198. Hoshino Y, Hashimoto T, Mimori T, Akizuki M, Nishikawa T. Recurrent annular erythema associated with anti-SS-B/La antibodies: analysis of the disease-specific epitope. *Br J Dermatol*. 1992 Dec. 127(6). P 608-13.
199. Sheikh SH, Shaw-Stiffel TA. The gastrointestinal manifestations of Sjogren's syndrome. *Am J Gastroenterol*. 1995 Jan. 90(1):9-14.
200. Buchanan WW. *Gut* 1966, 7:351.

201. Pokorny G, Karacsony G, Lonovics J, Hudak J, Nemeth J, Varro V. Types of atrophic gastritis in patients with primary Sjogren's syndrome. *Ann Rheum Dis*. 1991 Feb. 50(2): 97-100.
202. Pedro-Botet J, Coll J, Tomas S, Soriano JC, Gutierrez-Cebollada J. Primary Sjogren's syndrome associated with chronic atrophic gastritis and pernicious anemia. *J Clin Gastroenterol*. 1993 Mar. 16(2):146-8.
203. Kilpi A, Bergroth V, Kontinen YT et al. Lymphocyte infiltrations in the gastric mucosa in Sjogren's syndrome: an immunoperoxidase study using monoclonal antibodies in the avidin-biotin-peroxidase method. *Arthritis and Rheumatism* 1983, 26: 1196-1200.
204. Coll J, Navarro S, Tomas R, Elena M, Martinez E. Exocrine pancreatic function in Sjogren's syndrome. *Arch Intern Med* 1989, 149: 848-852.
205. Tsianos EV, Moutsopoulos HM. Sjogren's syndrome and the gut. *Baillieres Clin Rheumatol*. 1989 Aug. 3(2). P 357-70.
206. Lindstrom E, Lindstrom F, von Schenck H, Ihse I. Pancreatic ductal morphology and function in primary Sjogren's syndrome. *Int J Pancreatol*. 1991 Feb. 8(2):141-9.
207. Sundkvist G, Lindahl G, Koskinen P, Bolinder J. Pancreatic autoantibodies and pancreatic function in Sjogren's syndrome. *J Intern Med*. 1991 Jan. 229(1):61-6.

208. Yoshida K, Toki F, Takeuchi T, Watanabe S, Shiratori K, Hayashi N. Chronic pancreatitis caused by an autoimmune abnormality. Proposal of the concept of autoimmune pancreatitis. *Dig Dis Sci*. 1995 Jul. 40(7):1561-8.
209. Cuxart A, Ordi J. A 60-year-old woman with Sjogren's syndrome and persistent abdominal pain. *Med Clin (Barc)*. 1992 Jul 4. 99(6). P 227-33.
210. Coll J, Navarro S. Función exocrina pancreatica en pacientes con síndrome de Sjögren. *Med Clin* 1994, 102: 159.
211. Nishimori I, Okazaki K, Yamamoto Y, Morita M, Tamura S, Yamamoto Y. Sensitization against pancreatic antigen in Sjogren's syndrome and chronic pancreatitis. Preliminary communication. *Digestion*. 1992. 51(2): 71-4.
212. Skopouli FN, Talal N, Galanopoulou V, Tsampoulas CG, Drosos AA, Moutsopoulos HM. Raynaud's phenomenon in primary Sjögren's syndrome. *J Rheumatol* 1990, 17: 618-620.
213. Belch JJ. Raynaud's phenomenon. *Curr Opin Rheumatol*. 1991 Dec. 3(6):960-6.
214. Youinou P, Pennec YL, Katsikis P, Jouquan J, Fauquert P, Le Goff P. Raynaud's phenomenon in primary Sjogren's syndrome. *Br J Rheumatol*. 1990 Jun. 29(3):205-7.
215. Williams BO et al. Penicillin allergy in rheumatoid arthritis with special reference to Sjogren's syndrome. *Annals of the Rheumatic Diseases* 1969, 28:607.

216. Heaton JM. Sjögren's syndrome and systemic lupus erythematosus. *Br Med J* 1959, 1:466-469.

217. Leriche R. Traitement chirurgical du syndrome de Sjögren (ocil sec et bouche seche): resultat au bout de vingthuit mains d'une double section du nerf vertebral, nature de la maladie. *Press Med* 1947, 55: 77-78.

218. Alspaugh MA, Whaley K. Sjögren's syndrome. En *Textbook of rheumatology*: Kelly WN, Harris ED Jr, Ruddy S, Sledge CB (Eds. WB Saunders, 1989).

219. Tsianos EV, Hoofnagle JH, Fox PC, Alspaugh M, Jones EA, Schafer DF, Moutsopoulos HM. Sjögren's syndrome in patients with primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 1990, 11: 730-734.

220. Andonopoulos AP, Drosos AA, Skopouli FN, Acritidis NC, Moutsopoulos HM. Secondary Sjögren's syndrome in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1987, 14: 1098.

221. Moutsopoulos HM, Webber BL, Vlagopoulos TP, Chused TM, Decker JL. Differences in the clinical manifestations of sicca syndrome in the presence and absence of rheumatoid arthritis. *Am J Med* 1979, 66: 733-736.

222. Manthorpe R, Oxholm P, Prause JU, Schiødt M. The Copenhagen criteria for Sjögren's syndrome. *Scand J Rheumatol* 1986, 61 Supl: 19-21.

223. Skopouli FN, Drosos AA, Papaioannou T, Moutsopoulos HM. Preliminary diagnostic criteria for Sjögren's syndrome. *Scand J Rheumatol* 1986, 61 Supl: 22-25.

224. Homma M, Tojo T, Akizuki M, Yagamata H. Criteria for Sjogren's syndrome in Japan. *Scand J Rheumatol* 1986, 61 Supl: 26-27.
225. Fox RI, Robinson C, Curd JC, Michelson P, Kozin F, Howell FW. Sjogren's syndrome : proposed criteria for classification. *Arthritis Rheum* 1986, 29: 577-585.
226. Fox RI, Saito I. Criteria for diagnosis of Sjogren's syndrome. *Rheum Dis Clin North Am*. 1994 May. 20(2):391-407.
227. European Community Study Group on Diagnosis Criteria for Sjögren's syndrome. *Arthritis Reum*. 1993. 36: 340-347.
228. Vitali C, Bombardieri S, Moutsopoulos HM, Balestrieri G, Bencivelli W, Bernstein RM, Bjerrum KB, Braga S, Coll J, de Vita S, et al. Preliminary criteria for the classification of Sjogren's syndrome. Results of a prospective concerted action supported by the European Community. *Arthritis Rheum*. 1993 Mar. 36(3). P 340-7.
229. Bombardieri S, Moutsopoulos HM. Workshop on diagnostic criteria for Sjogren's syndrome: I. Questionnaires for dry eye and dry mouth. II. Manual of methods and procedures . *Clin Exp Rheumatol* 1989, 7: 212-219.
230. Prause JU. Clinical ophthalmological test for the diagnosis of keratoconjunctivitis sicca. *Clin Exp Rheumatol* 1989, 7: 141-144.
231. Vitali C, Moutsopoulos HM, Bombardieri S. The European Community Study Group on diagnostic criteria for Sjogren's syndrome. Sensitivity and specificity of tests for ocular and oral involvement in Sjogren's syndrome. *Ann Rheum Dis*. 1994 Oct. 53(10). P 637-47.

232. Petroustos G, Paschides CA, Karakostas KX, Psilas K. Diagnostic tests for dry eye disease in normals and dry eye patients with and without Sjogren's syndrome. *Ophthalmic Res.* 1992. 24(6):326-31.

233. Roncin S, Pennec YL, Katsikis P, Colin J, Youinou P. Ocular surface lesions due to keratoconjunctivitis sicca: in primary Sjogren's syndrome. *Doc Ophthalmol.* 1992. 79(3): 277-84.

234. Skopouli FN, Siouna-Fatorou HI, Ziciadis C, Moutsopoulos HM. Evaluation of unstimulated whole saliva flow rate and stimulated parotid flow as confirmatory test for xerostomia. *Clin Exp Rheumatol* 1989, 7: 127-129.

235. Moutsopoulos HM, Talal N. New developments in Sjögren's syndrome. *Current Opinion in Rheumatology* 1989, 1: 332-338.

236. Coll J, Youinou P. What is going to happen tomorrow as far as secondary Sjogren's syndrome is concerned ?. *Ann Med Intern* 1993, 144: 257-259.

237. Coll J, Tomas S, Corominas JM. Autoimmune sialadenitis: a form of onset of Sjogren's syndrome ?. *Ann Med Intern* 1995, 146: 229-232.

238. Zumla A, Mathur M, Stewart J, Wilkinson L, Isenberg D. T cell receptor expression in Sjogren's syndrome. *Ann Rheum Dis.* 1991 Oct. 50(10):691-3.

239. Coll J, Tomas S, Vilella R, Corominas J. Interleukin-2 receptor expression in salivary glands of patients with Sjogren's syndrome. *J Rheumatol* 1995, 22:1488-1491.

240. Takashima S, Morimoto S, Tomiyama N, Takeuchi N, Ikezoe J, Kozuka T. Sjogren syndrome: comparison of sialography and ultrasonography. *J Clin Ultrasound*. 1992. 20(2): 99-109.
241. Cvetinovic M, Jovic N, Mijatovic D. Evaluation of ultrasound in the diagnosis of pathologic processes in the parotid gland. *J Oral Maxillofac Surg*. 1991 Feb. 49(2):147-50.
242. Corthouts B, De Clerck LS, Francx L, De Schepper A, Vercruyssen HA, Stevens WJ. Ultrasonography of the salivary glands in the evaluation of Sjogren's syndrome. Comparison with sialography. *J Belge Radiol*. 1991. 74(3):189-92.
243. Kawamura H, Taniguchi N, Itoh K, Kano S. Salivary gland echography in patients with Sjogren's syndrome. *Arthritis Rheum*. 1990 Apr. 33(4):505-10.
244. Gooding GA, Sooy CD, Hybarger CP. Ultrasonography of cystic parotid lesions in HIV infection. Similarity of sonographic appearance with Sjogren's syndrome. *J Ultrasound Med*. 1992 Jan. 11(1). P: 35-9.
245. Nakamura T, Oshiumi Y, Yonetsu K, Muranaka T, Sakai K, Kanda S. Salivary SPECT and factor analysis in Sjogren's syndrome. *Acta Radiol*. 1991 Sep. 32(5):406-10.
246. Coll J, Porta M, Rubies-Prat J, Gutierrez-Cebollada J, Tomas S. Sjogren's syndrome: a stepwise approach to the use of diagnostic tests. *Ann Rheum Dis*. 1992 May. 51(5). P 607-10.

247. Aguilar AJ, Fonseca L, Croxatto JO. Sjogren's syndrome: a comparative study of impression cytology of the conjunctiva and buccal mucosa, and salivary gland biopsy. *Cornea*. 1991 May. 10(3):203-6.
248. Drosos AA, Constantopoulos SH, Psychos D, Stefanou D, Papadimitriou CS, Moutsopoulos HM. The forgotten cause of sicca complex, sarcoidosis. *J Rheumatol* 1989, 16: 1548-1551.
249. Coll J, Tomas S, Corominas JM, Gutierrez J. Sicca syndrome associated with human immunodeficiency virus infection: an immunohistochemical study. *Arthritis Rheum*. 1993 Jun. 36(6). P 875-6.
250. Schiodt M, Atkinson JC, Greenspan D, Fox PC, Dodd CL, Daniels TE, Greenspan JS. Sialochemistry in human immunodeficiency virus associated salivary gland disease. *J Rheumatol*. 1992 Jan. 19(1):26-9.
251. Simon BG, Moutsopoulos HM. Primary amyloidosis resembling sicca syndrome. *Arthritis Rheum* 1979, 22: 932-934.
252. Reinertsen JL, Schaefer EJ, Brewer BH, Moutsopoulos HM. Sicca-like syndrome in type V hiperlipoproteinemia. *Arthritis Rheum* 1980, 23: 114-118.
253. Gratwohl AA, Moutsopoulos HM, Chused TM, Akizuki M, Wolf RO, Sweet JB, Deisseroth AD. Sjogren's-type syndrome after allogenic bone marrow transplantation. *Ann Int Med* 1977, 87: 703-706.

254. Sawada S, Sugai S, Iijima S, Takei M, Paredes E, Hayama T, Nishinarita S, Hosokawa Y, Horie T, Obara T. Increased soluble CD4 and decreased soluble CD8 molecules in patients with Sjogren's syndrome. *Am J Med.* 1992 Feb. 92(2):134-40.
255. Jamin C, Magadur G, Lamour A, Mackenzie L, Lydyard P, Katsikis P, Youinou P. Cell-free CD5 in patients with rheumatic diseases. *Immunol Lett.* 1992 Jan. 31(1) :79-83.
256. Moutsopoulos HM, Elkon KB, Mavridis AK, Acritidis NC, Hughes GRV, Pepys MB. Serum C-reactive protein in primary Sjogren's syndrome. *Clin Exper Rheumatol* 1983, 1:57-58.
257. Gumpel JM, Hobbs JR. Serum immunoglobulins in Sjogren's syndrome. *Annals of the Rheumatic Diseases* 1970, 29: 681.
258. Tzioufas AG, Manoussakis MN, Costello R, Silis M, Papadopoulos NM, Moutsopoulos HM. Cryoglobulinemia in autoimmune rheumatic diseases. Evidence of circulating monoclonal cryoglobulins in patients with primary Sjogren's syndrome. *Arthritis Rheum* 1986, 29:1098-1104.
259. Moutsopoulos HM, Steimberg AD, Fauci AS, Lane HC, Papadopoulos NM. High incidence of free monoclonal λ light chains in the sera of patients with Sjogren's syndrome. *J Immunol* 1983, 130: 2263-2265
260. Moutsopoulos HM, Costello R, Drosos AA, Mavridis AK, Papadopoulos NM. Demonstration and identification of monoclonal protein in the urine of patients with Sjogren's syndrome. *Ann Rheum Dis* 1983, 44: 109-112.

261. Youinou P, Fauquert P, Pennec YL, Bendaoud B, Katsikis P, Le Goff P. Raised C-reactive protein response in rheumatoid arthritis patients with secondary Sjogren's syndrome. *Rheumatol Int.* 1990. 10(1):39-41.
262. Hughes GRV. Autoantibodies in lupus and its variants: experience in 1000 patients. *British Medical Journal* 1984, 289:339-342.
263. Moutsopoulos HM, Zerva LV. Anti Ro (SS-A) / La (SS-B) antibodies and Sjogren's syndrome. *Clin Rheumatol* 1990, (Suppl) 1: 123-131.
264. Hughes GRV. The diagnosis of systemic lupus erythematosus. *British Journal of Haematology* 1973, 25:409.
265. Williamson J, Cant JS, Mason DK et al. Sjogren's syndrome and thyroid disease. *British Journal of Ophthalmology* 1967, 51:721.
266. Bertram U, Halberg P. A specific antibody against the epithelium of the salivary ducts in sera from patients with Sjogren's syndrome. *Acta Allergologica* 1964, 19: 458.
267. Mann DL. Immunogenetics of Sjogren's syndrome. En: Talal N, Moutsopoulos HM, Kassan SS (eds). *Sjogren's syndrome, clinical and immunological aspects.* Springer-Verlag-Berlin 1987, 235-243.
268. Papasteriades CA, Skopouli FN, Drosos AA, Andonopoulos AP, Moutsopoulos HM. HLA alloantigens association in Greek patients with Sjogren's syndrome. *J Autoimmunity* 1988, 1:85-90.

269. Moriuchi J, Ishikawa Y, Takaya M, Shimizu H, Uchiyama M, Sato K, Tsuji K, Arimori S. Associations between HLA and Sjogren's syndrome in Japanese patients. *Arthritis Rheum* 1986, 29: 1518-1521.
270. Garcia Portales R, Belmonte Lope MA, Camps Garcia MT, Ocon Sanchez P, Alonso Ortiz A, Guil Garcia M, de Ramon Garrido E. Immunogenetics of the Sjogren's syndrome in southern Spain. *An Med Interna*. 1994 Feb. 11(2):56-61.
271. Maddali Bongi S, Campana G, D'Agata A, Palermo C, Bianucci G. The diagnosis value of beta 2-microglobulin and immunoglobulins in primary Sjogren's syndrome. *Clin Rheumatol*. 1995 Mar. 14(2):151-6.
272. Bunim JJ, Talal N. the association of malignant lymphoma with Sjögren's syndrome. *Trans Assoc Am Phys* 1963, 76: 45-56.
273. Kassan S, Thomas TL, Moutsopoulos HM, Hoover R, Kimberly RP, Budman DR, Costa J, Decker JL, Chused TM. increased risk of lymphoma in sicca syndrome. *Ann Int Med* 1978, 89: 888-892.
274. Hassan S, Thomas TL, Moutsopoulos HM et al. Increased risk of lymphoma in sicca syndrome. *Ann Int Med* 1978, 89: 888-892.
275. Zulman J, Laffe R, Talal N. Evidence that the malignant lymphoma of Sjögren's syndrome is a monoclonal B cell neoplasm. *n Engl J Med* 1978, 299: 1215-1220.
276. McCurley TL, Collins RD, Ball E, Collins RD. Nodal and extranodal lymphoproliferative disorders in Sjogren's syndrome: a clinical and immunopathologic study. *Hum Pathol*. 1990 May. 21(5): 482-92.

277. Pavlidis NA, Drosos AA, Papadimitriou C, Talal N, Moutsopoulos HM. Lymphoma in Sjogren's syndrome.
278. Pisa EK, Pisa P, Kang HI, Fox RI. High frequency of t(14,18) translocation in salivary gland lymphomas from Sjogren's syndrome patients. *J Exp Med*. 1991 Nov 1. 174(5):1245-50.
279. Kallenberg CG. Overlapping syndromes, undifferentiated connective tissue disease and other fibrosing conditions. *Curr Opin Rheum* 1994.6, (6): 650-654..
280. Steenland K, Goldsmith. Silica exposure and autoimmune diseases. *Am.J Indust Med* (1995).
281. Ramos M, Cervera R, García-Carrasco M, Miret C, Muñoz FJ, Espinosa G, Font J, Ingelmo M. *Med Clin* 1997; 108:652-657.

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

Resolución de la Comisión de Asesoría Técnica y de Diagnóstico

en el día de la fecha, se resolvió lo siguiente:

D. ARTURO TORAL PEÑA

padeciente de SINDROME de JÜÖREN INDUCIDO

POR EXPOSICION LABORAL a SILICE

acordó otorgarle el grado de APTOCUM LAUDE

El día 10 de Diciembre de 97

El Presidente de la Comisión de Asesoría Técnica y de Diagnóstico



El Secretario de la Comisión de Asesoría Técnica y de Diagnóstico



El Asesor Técnico de la Comisión de Asesoría Técnica y de Diagnóstico



El Asesor de la Comisión de Asesoría Técnica y de Diagnóstico



El Asesor de la Comisión de Asesoría Técnica y de Diagnóstico

