

654

A. Martínez-Sahuquillo Márquez¹
E. Velasco Ortega²
M. Vigo Martínez²
P. Bullón Fernández³

Patología de patogenia inmunitaria de las glándulas salivales

1 Profesor Titular de Medicina Bucal.
2 Profesor Asociado de Medicina Bucal.
3 Catedrático de Medicina
Bucal y Periodoncia.
Facultad de Odontología.
Universidad de Sevilla.

Correspondencia:

A. Martínez-Sahuquillo Márquez
Facultad de Odontología de Sevilla
Avda. Dr Fedriani, s/n.
41009 Sevilla

RESUMEN

La lesión linfoepitelial benigna es considerada un proceso autoinmune, que puede manifestarse como una enfermedad local de las glándulas salivales (sialadenitis mioepitelial) o como una de las manifestaciones del síndrome de Sjögren. En éste último los pacientes tienen queratoconjuntivitis seca y xerostomía y con frecuencia se asocia a una artritis reumatoide u otra enfermedad autoinmune. Aunque en la gran mayoría de los casos la lesión linfoepitelial tiene una evolución benigna, hay un riesgo significativo de desarrollar un linfoma. La lesión linfoepitelial benigna también se puede producir en pacientes con infección VIH (enfermedad de las glándulas salivales asociada al VIH) y en los receptores de médula ósea alogénica con enfermedad crónica inducida por el injerto.

PALABRAS CLAVE

Lesión linfoepitelial benigna; Sialadenitis mioepitelial; Síndrome de Sjögren; Enfermedad de las glándulas salivales asociada al VIH (HIV-SGD).

ABSTRACT

The benign lymphoepithelial lesion is regarded as an autoimmune disease of the salivary glands. The alteration may be seen as a local disorder of the salivary gland (myoepithelial sialadenitis), or it may be one of the manifestations of Sjögren's syndrome. In the later case patients have keratoconjunctivitis sicca and xerostomia and often rheumatoid arthritis or other connective tissue disorders. Although the vast majority of lymphoepithelial lesions remain benign, there is a significant risk of lymphomathous changes. The benign lymphoepithelial lesion also may develop in HIV-positive patients (human immunodeficiency virus salivary gland disease) and in bone marrow transplanted patients with chronic graft-versus-host disease.

KEY WORDS

Benign lymphoepithelial lesion; Myoepithelial sialadenitis; Sjögren's syndrome; Human immunodeficiency virus salivary gland disease (HIV-SGD).

INTRODUCCIÓN

Si bien la intervención de mecanismos de naturaleza inmunitaria ha sido implicada en la patogenia de múltiples cuadros clínicos que afectan a las glándulas salivales, el principal exponente de esta patología viene representada por la denominada lesión linfoepitelial benigna (LLB). En la actualidad, ésta se considera una enfermedad autoinmune, que puede verse como un cuadro local de las glándulas salivales (sialadenitis mioepitelial) o como una manifestación del síndrome de Sjögren⁽¹⁾. La LLB también se puede producir en pacientes con infección VIH y en los receptores de médula ósea alogénica con enfermedad crónica inducida por el injerto.

SÍNDROME DE SJÖGREN

Desde que en 1933 Henrik Sjögren⁽²⁾ identificara la xerofal-mia y la xerostomía como manifestaciones de una enfermedad sistémica, el concepto sobre el síndrome ha evolucionado notablemente. En la actualidad, el síndrome de Sjögren (SS) se enmarca entre las enfermedades autoinmunes y los procesos linfoproliferativos⁽³⁾.

A falta de datos concluyentes, se admite que su prevalencia es similar o incluso superior a la de la artritis reumatoide (AR), afectando al 1-3% de la población^(4,5). Aunque puede manifestarse a cualquier edad^(6,7), su mayor incidencia se encuentra alrededor de los 50 años⁽⁸⁾. Afecta preferentemente a las mujeres, en una proporción aproximada de 9 a 1 respecto a los varones^(9,10).

1. Desarrollo del síndrome de Sjögren

La base histopatológica de la enfermedad es una linfoproliferación benigna que infiltra las glándulas exocrinas⁽¹¹⁾ (exocrinopatía autoinmune), determinando la destrucción progresiva de las mismas y provocando una disminución o ausencia de sus secreciones y la subsiguiente sequedad de las mucosas e hiposecreción pancreática. Las glándulas lagrimales y salivales son las principalmente afectadas⁽¹²⁾, determinando dos de los síntomas cardinales de la enfermedad, como son la queratoconjuntivitis seca y la xerostomía. También se comprometen en un grado variable las del resto del organismo: tracto respiratorio superior e inferior, tracto digestivo, piel y vagina.

Aproximadamente, en la cuarta parte de los pacientes con SS el proceso linfoproliferativo evoluciona hacia una sistemati-

zación⁽¹³⁾, haciéndose extraglandular y pudiendo afectar a los órganos del sistema reticuloendotelial, pulmón, riñón, músculo y sistema nervioso.

En los pacientes con SS hay un riesgo relativo de desarrollar una neoplasia linfoide más elevado que en el resto de la población⁽¹⁴⁾. Anderson y Tala⁽¹⁵⁾ sugirieron que existe un espectro de linfoproliferación entre el SS en el que la proliferación de los linfocitos es policlonal, y el linfoma comprobado, en el que es monoclonal. Talal, Sokoloff y Barth⁽¹⁶⁾, introducen el término «pseudolinfoma» para definir las lesiones encontradas en varios órganos que presentan agregados de células linfoides de tipo tumoral de dudosa malignidad.

2. Síndrome de Sjögren primario y asociado

Puede darse como una enfermedad única, en cuyo caso se conoce como síndrome de Sjögren primario (SSP) o asociarse a otras enfermedades autoinmunes, denominándose entonces síndrome de Sjögren asociado o secundario (SSA).

Aproximadamente el 50 % de los pacientes con SS presentan AR^(17,18) y en una proporción menor pueden darse otras enfermedades autoinmunes. Se ha descrito asociado a conectivopatías, tales como el lupus eritematoso sistémico (LES)⁽¹⁹⁻²¹⁾, esclerodermia⁽²²⁻²⁴⁾, fascitis eosinofílica⁽²⁵⁾, polimiositis y dermatomiositis⁽¹⁸⁾, enfermedad mixta del tejido conjuntivo⁽²⁶⁾, poliarteritis nudosa⁽²⁷⁾, etc. También puede asociarse a la cirrosis biliar primaria^(28,29), hepatitis crónica activa⁽³⁰⁾, cirrosis criptogénica⁽³¹⁾, púrpura hipergammaglobulinémica benigna⁽³²⁾, miastenia, tiroiditis de Hashimoto⁽³³⁾, insuficiencia ovárica primitiva, enfermedad de Graves, enfermedad celíaca, etc. Otras veces, puede tratarse de asociaciones múltiples, como el síndrome TASS⁽³⁴⁾ (tiroiditis, Addison, sarcoidosis y SS) o el síndrome colangitis esclerosante, pancreatitis crónica y SS⁽³⁵⁾.

3. Anatomía patológica

El dato histopatológico característico es un infiltrado linfocitario de las glándulas salivales y lagrimales que progresivamente va reemplazando el tejido acinar. Las células son principalmente linfocitos, pero también hay células plasmáticas e histiocitos. Los estudios de inmunofluorescencia revelan la presencia de linfocitos B y T⁽³⁶⁾.

Inicialmente, aparecen focos periductales de agregados de linfocitos. Al progresar el cuadro, aumentan el número y tamaño de los focos, que al confluír provocan atrofia y destrucción acinar. También hay fibrosis e infiltración adiposa. La hiperplasia ductal produce las denominadas islas epimioepiteliales,

que posteriormente pueden hialinizarse. Dichas islas se consideran características del SS, aunque se pueden ver habitualmente en glándulas con grandes conductos intercalados (parótida, submaxilar) y sólo en un 40% de las glándulas salivales mayores afectas. No se detectan en las glándulas salivales menores^(36, 37).

En ocasiones, el infiltrado linfoide es muy intenso, semejando un linfoma. El aspecto benigno de los linfocitos, la población celular heterogénea y la conservación de la arquitectura lobular de la glándula, permiten diferenciarlo del linfoma^(36, 37).

Estudios con anticuerpos monoclonales e inmunohistoquímicos muestran el infiltrado un predominio de células T, fundamentalmente cooperadoras (linfocitos CD4)^(38, 39). Igualmente, evidencian una gran proporción de células que contienen IgG e IgA⁽⁴⁰⁾, lo que sugiere un papel activo del infiltrado linfocitario en la generación de autoanticuerpos y mantenimiento de la actividad autoinmune.

El estudio de las células NK (*natural killer*) con anticuerpos leucocitarios Leu7 y Leu11 en las glándulas salivales, demuestra una ausencia de reacción, sugiriendo un déficit de células NK en el infiltrado glandular, lo que repercutiría en la inmunoregulación, dada su acción en la síntesis de anticuerpos policlonales y en la eliminación de células infectadas por virus y de células neoplásicas^(41, 42).

4. Manifestaciones clínicas

Según Talal⁽⁴³⁾, las dos formas de presentación clínica más frecuentes son: el desarrollo lento y progresivo de sequedad ocular, oral o ambas, en un paciente con AR; y la aparición más rápida y severa de una sequedad oral y ocular, acompañado a menudo por hipertrofia parotídea intermitente, en un paciente sin otra alteración. Sin embargo, la forma de comienzo es muy variable y en ocasiones inespecífica, pudiendo manifestarse como un cuadro febril de etiología desconocida o por otras manifestaciones extraglandulares

4.1 Manifestaciones glandulares

La *xerofthalmía* es la manifestación más frecuente. Generalmente es bilateral y los pacientes refieren enrojecimiento de los ojos, sensación de quemazón y de cuerpo extraño e incapacidad de formar lágrimas. También pueden presentar fotofobia, sensación de picazón y dificultad al parpadeo. Los síntomas se exacerban por la brisa o el humo, con la lectura prolongada y al despertarse. La alteración de la película lacrimal conlleva al daño del epitelio corneal y conjuntival instaurán-

dose una *queratoconjuntivitis seca* (QCS)⁽⁴⁴⁾. La instilación de un colirio anestésico es dolorosa, mientras que los colirios que restauran la película lagrimal alivian e incluso eliminan la sintomatología, teniendo valor diagnóstico.

La tumefacción y aumento de tamaño de las glándulas lagrimales es rara y cuando se produce hay que sospechar una posible evolución linfomatosa^(44, 45).

La *xerostomía* es la manifestación más evidente después de la xerofthalmía, presentándose como una constelación de síntomas de comienzo insidioso^(46, 47). La sensación de sequedad oral puede darse al despertar y aliviarse a lo largo del día, o estar presente de forma continua, causando gran angustia al paciente. Éste puede referir sensación de quemazón oral o incluso dolor. Con frecuencia necesita beber agua repetidamente para paliar la xerostomía y están dificultadas la fonación, masticación y deglución. Muchos pacientes refieren disminución del sentido del gusto^(48, 49). Hay una intolerancia a las prótesis dentales mucosoportadas.

La exploración oral revela una mucosa seca y pegajosa, y en cuadros de larga evolución puede presentar un aspecto atrófico, siendo muy sensible a la acción de cualquier irritante. En la lengua podemos ver una sucesión de alteraciones, relacionadas con la intensidad del déficit salival y su tiempo de evolución^(50, 51). Al principio, aparece seca y fuliginosa; más tarde hay atrofia de las papilas linguales, y, tras años de evolución, la lengua se vuelve característicamente lisa y lobulada. La descamación y agrietamiento de los labios es un hallazgo común y las infecciones orales son frecuentes, particularmente las candidiasis⁽⁵²⁾.

En estos pacientes hay una mayor incidencia de caries, lo que conlleva una mayor pérdida dental⁽⁵³⁾. Es muy frecuente la aparición de caries atípicas en áreas cervicales, abarcando al cemento y dentina. Se pueden ver otros patrones caracterizados por el rápido progreso de la lesión cariosa.

La *tumefacción de las glándulas salivales mayores* se observa con frecuencia, sobre todo de las parótidas. El porcentaje de incidencia lo sitúan distintos autores^(13, 51), entre el 40% y el 80%; sin embargo pensamos que en nuestro medio es mucho menor⁽⁴⁷⁾. Se trata de una hipertrofia parotídea recurrente simétrica (fascies de ardilla) o menos frecuentemente unilateral. Cuando es patente, a la palpación se aprecia la glándula firme, raras veces dolorosa, con límites no bien definidos⁽⁵⁰⁾.

La afectación del resto de las glándulas exocrinas, en mayor o menor grado, determina una *xerosis generalizada*^(18, 47, 54). Entre las posibles manifestaciones destacan: sequedad y prurito nasal, con formación de costras y epistaxis; laringitis seca, con tos seca y ronquera permanente; atelectasias laminares que favo-

recen la aparición de bronquitis y neumonías; otitis externa, otitis media recidivante y sordera de conducción; disfagia y faringitis crónica; gastritis atrófica; pancreatitis o alteraciones de las pruebas funcionales pancreáticas⁽⁵⁵⁾; disparemia, prurito y quemazón vulvar; disminución de la sudoración y de la secreción sebácea y sequedad de la piel⁽⁵⁶⁾.

4.2. Manifestaciones articulares

En un alto porcentaje de pacientes se detecta una poliartrosis en algún momento de la evolución del SS e incluso puede ser una forma de comienzo de éste⁽⁵⁷⁾. Se caracteriza por artralgias, generalmente sin flogosis, asimétricas, que afectan a las pequeñas articulaciones interfalángicas y metacarpofalángicas y muñecas, junto a las grandes articulaciones como codos y rodillas. Con menor frecuencia se afectan las articulaciones de los pies y tobillos. Su curso suele ser intermitente, no presentan imágenes radiológicas de destrucción ósea y responden a los antiinflamatorios no esteroideos.

4.3. Manifestaciones extraglandulares

La afectación de órganos extraglandulares obedece a la presencia de infiltrados linfoplasmocitarios y vasculitis. Suelen tener una expresión clínica escasa, por lo que con frecuencia el diagnóstico requiere estudios complementarios de alta sensibilidad.

A nivel pulmonar^(58, 59) puede haber una hiperplasia linfocítica difusa (neumonitis linfocítica intersticial) y con menor frecuencia una alteración obstructiva por infiltración linfocítica de las vías aéreas de pequeño calibre.

Si se produce la afectación renal se suele tratar de una nefritis tubulointersticial crónica, pudiendo originar una menor capacidad para concentrar y acidificar la orina, diabetes insípida nefrogénica, síndrome de Fanconi y muy raramente compromiso de la función renal^(60, 61). Una glomerulonefritis sugiere que coexiste LES, crioglobulinemia o depósito de inmunocomplejos⁽⁶²⁾.

Como alteraciones neurológicas han sido descritas lesiones cerebrales (hemiparesias, meningoencefalitis, afasia, nistagmo, ataxia cerebelosa, convulsiones focales, hemianopsia) y espinales (mielopatía crónica progresiva, mielitis transversa, hemorragia espinal subaracnoidea)^(63, 64). La manifestación más frecuente es una neuropatía periférica, distal y simétrica, mixta, de predominio sensitivo, con frecuencia subclínica y evidenciada por electromiografía⁽⁶⁵⁾. También pueden darse una neuropatía sensitiva por lesión del ganglio raquídeo posterior y más raramente una neuropatía del facial o del trigémino.

La *afectación esofágica* se manifiesta como alteraciones de la motilidad, con reflujo gastroesofágico y disfagia^(66, 67). Las *manifestaciones hepáticas* son difíciles de distinguir de las hepatopatías crónicas asociadas al SS. En un porcentaje importante de pacientes hay una hepatopatía inflamatoria crónica, por infiltrados linfocitos que terminan provocando una colangitis esclerosante.

Las *manifestaciones cutáneas* más frecuentes son la púrpura y urticaria, siendo reflejo de una vasculitis⁽⁶⁸⁾. A nivel muscular puede haber una miositis indolente o polimiositis, con normalidad de los enzimas musculares, y conducir lentamente a una atrofia y fibrosis muscular.

En los pacientes con afectación extraglandular son más frecuentes la fatigabilidad, fenómeno de Raynaud y púrpura palpable, relacionados generalmente con una crioglobulinemia. La presencia de adenopatías o de una esplenomegalia debe hacer pensar en la posibilidad de un linfoma.

5. SS primario distinto del SS asociado

Las diferencias clínicas, serológicas y genéticas, existentes entre el SSP y el SSA, sugieren que se trate de dos entidades patológicas distintas.

5.1. Aspectos clínicos

Los pacientes con SSP son clínicamente distintos de los afectados de SSA con AR. Aunque ambos presentan xerostomía, QCS e infiltración linfocítica de las glándulas exocrinas, los pacientes con SSP aislado tienen una incidencia más elevada de manifestaciones extraglandulares. Moutsopoulos⁽⁶⁹⁾ refiere una mayor incidencia de hipertrofia parotídea recurrente, fenómeno de Raynaud, púrpura, adenopatías, miositis y afección renal. También parece aumentada la incidencia de esplenomegalia.

5.2. Aspectos serológicos

En el SS, fruto de la hiperreactividad policlonal de células B existente, hay una hiperglobulinemia policlonal y múltiples autoanticuerpos^(13, 70). Destacan el anticuerpo antiducto salival y los anticuerpos antinucleares anti-SS-A/Ro, anti-SS-B/La y anti-SSC (precipitinas de la AR ó anti-RANA). Su prevalencia en los SSP y SSA varía según la población estudiada⁽⁷¹⁻⁷³⁾:

1. Los anti-SS-B/La son más específicos del SSP.
2. El anticuerpo antiducto salival es más frecuente en el SSA con AR y también se detecta en la AR sin síndrome seco.
3. La serología del SSP (anti-SS-A/Ro y anti-SS-B/La) y menor

658

incidencia de anticuerpos antiducto salival) es opuesta a la del SSA con AR (anti-RANA y anticuerpos antiducto salival).

4. La serología del SSA con el LED (anti-SS-A/Ro y anti-SS-B/La) es más parecida a la del SSP que a la del SSA con AR.

El papel de los anticuerpos en la definición de la clínica del SS es discutido⁽⁷⁴⁾, habiéndose establecido una relación significativa entre la presencia de anti-SS-A/Ro y una mayor prevalencia de manifestaciones extraglandulares⁽⁷⁵⁻⁷⁹⁾.

5.3. Aspectos genéticos

Los antígenos de histocompatibilidad evidencian que genéticamente el SS no es una población homogénea. Se ha visto una fuerte asociación entre el SSP y la presencia de HLA-B8 y HLA-Dw3, no cumpliéndose en el SSA con AR^(80,81). Respecto a los antígenos de células B (DR e Ia), en el SSP hay una incidencia aumentada de HLA-DRw3. La incidencia de HLA-DRw4 es mayor en el SSA con AR y en la AR sin síndrome seco. Los aloantígenos de células B, Ia-172 e Ia-350, designados como MT2 (DRw52), se dan específicamente en el 90% de los SSP y SSA, siendo uno de los marcadores de esta enfermedad. Esto hace pensar en la existencia de un componente genético común en ambas formas y puede ser la expresión de un gen de respuesta inmune implicado en su patogenia⁽⁸²⁻⁸⁴⁾.

Por otra parte, los fenotipos DR3 y DR2 se asocian primariamente con la respuesta de anticuerpos anti-SS-A/Ro y SS-B/La, característicos de una enfermedad más severa. El anti-SS-A/Ro se asocia con DR2 y/o DR3, mientras el anti-SS-B/La lo hace con DR2. Estos vínculos se mantienen en los grupos primario y asociado⁽⁸⁵⁾.

Probablemente intervengan factores genéticos no encadenados al MHC. Estudios de marcadores genéticos en grandes familias con SS sugieren la presencia de un gen dominante no HLA-encadenado responsable de las múltiples enfermedades autoinmunes y autoanticuerpos encontrados en los parientes⁽⁸⁶⁾.

6. Etiopatogenia

Los estudios de experimentación⁽⁸⁷⁾, clínicos y de laboratorio, implican factores genéticos, inmunológicos, víricos y hormonales en la etiopatogenia del SS.

Las diferencias serológicas y genéticas entre el SSP y el SSA pueden expresar mecanismos patogénicos distintos que den lugar a las manifestaciones clínicas típicas de la enfermedad con una frecuencia desigual en ambos grupos, siendo mucho más evidente el cortejo sintomático en el SSP⁽⁸⁸⁾.

El SSP podría obedecer a un trastorno inmunológico condicionado por genes específicos de la respuesta inmune. En una población genéticamente predispuesta (sistema HLA-DR), una serie de estímulos (virus) determinarían una alteración de los mecanismos inmunes, con infiltración glandular por células T y B. El predominio de células T cooperadoras induciría la síntesis local de inmunoglobulinas (IgG y sobre todo IgM), con la consecuente aparición de autoanticuerpos (factor reumatoide) e inmunocomplejos. El déficit funcional de los receptores Fc y su bloqueo por inmunocomplejos favorecería la perpetuación de la enfermedad⁽⁸⁹⁾.

El SSA sería secundario a una activación linfocítica crónica. Los receptores de médula ósea alogénica con enfermedad crónica inducida por el injerto desarrollan xerostomía y QCS al año de recibir sus injertos, presentando infiltrados de las glándulas salivales indistinguibles de los del SS⁽⁹⁰⁾. Estos pacientes no padecen parotiditis recurrente, ni tienen anti-SS-B/La, ni factor reumatoideo, ni poseen el HLA-B8. Se especula que los linfocitos crónicamente activados destruyen las glándulas exocrinas: la riqueza en antígenos HLA de las células ductales las hace particularmente susceptibles. Un mecanismo similar podría actuar en pacientes con AR que tras varios años desarrollan un síndrome seco⁽⁶⁸⁾.

La infección por virus es sospechada como factor desencadenante. El hallazgo de niveles elevados de anticuerpos séricos contra antígenos de la cápside del virus de Epstein-Barr y de ADN viral en las glándulas salivales en el SSP, sugiere su posible papel como activador policlonal de células B y de la producción local de inmunoglobulinas^(91, 92). Asimismo, se han detectado niveles altos de anticuerpos contra citomegalovirus (CMV) y se sabe que la infección de líneas celulares con CMV y adenovirus determina la expresión en la superficie celular del antígeno SS-B^(93, 94). Finalmente, se ha visto que en un porcentaje significativo de pacientes diagnosticados de SSP, con falta de anti-SS-A/Ro y anti-SS-B/La, reaccionan inmunológicamente contra la proteína p24 gag del VIH-1⁽⁹⁵⁾.

La influencia de *factores hormonales*, sugerida por la gran incidencia de SS en mujeres, sólo puede apoyarse por investigaciones realizadas en el LES humano y animal. En modelos animales con LES (ratones NZB/W) la administración a las hembras de testosterona ó 5-alfa-dihidrotestosterona, retrasa la progresión del proceso autoinmune, mientras que los estrógenos lo aceleran⁽⁹⁶⁾. Por otro lado, en los pacientes varones con LES tienen un aumento de hidroxilación de la estrona, lo que implica una elevación del nivel de 16-alfa-hidroxiestrona y un hiperestrogenismo favorecedor de la lesión inmune⁽⁹⁷⁾.

7. Diagnóstico

Debido a la falta de especificidad y sensibilidad de los métodos de los que disponemos, no existe una unanimidad en los criterios diagnósticos del SS⁽⁹⁸⁻¹⁰⁰⁾. Sin embargo, está claro que éste ha de basarse en tres pilares fundamentales: la presencia clínica de una QCS y xerostomía, apoyada por pruebas objetivas que demuestren una afectación funcional de las glándulas lagrimales y salivales, y la comprobación de una infiltración linfocítica focal de las glándulas salivales⁽⁴⁷⁾.

7.1. Diagnóstico de la queratoconjuntivitis seca

El diagnóstico del componente ocular del SS se realiza fundamentalmente por la constatación de una hiposecreción lagrimal mediante el test de Schirmer I y de una QCS mediante la tinción con rosa de Bengala y examen con lámpara de hendidura⁽⁹⁸⁻¹⁰⁰⁾. En ambas pruebas se producen falsos positivos y negativos y sus resultados, similares en casos intensos, pueden discrepar en los de menor intensidad. Por lo tanto es necesario valorarlas de una forma global, en conjunción con el cuadro clínico⁽⁴⁸⁾. Otras pruebas serían el examen biomicroscópico de la superficie corneal, la medida del tiempo de ruptura de la película lagrimal, la determinación de lisozima lagrimal o el estudio de la dilución en las lágrimas de la fluoresceína medida con fluorofotómetro.

7.2. Diagnóstico de la xerostomía

La xerostomía es el síntoma más comunmente asociado a una disfunción glandular salival. Sin embargo, los síntomas que hacen referencia a la sequedad oral son difíciles de definir y de medir, y no son específicos, ya que pueden obedecer a múltiples causas, tales como fármacos, radioterapia, sarcoidosis, amiloidosis, infecciones, neoplasias, SIDA, etc. Además, los tejidos orales pueden estar bien conservados a pesar de existir una hipofunción salival importante y su alteración estar condicionada tanto con el tiempo de evolución de la xerostomía como con el grado de hiposecreción glandular. Ello implica que la valoración clínica de la xerostomía requiera, en primer lugar, una minuciosa historia, y una exploración estomatológica completa, y en segundo lugar, un estudio mediante pruebas complementarias de la función glandular^(47,101). Entre éstas están la sialometría, la gammagrafía salival secuencial, la sialografía parotídea y la sialoquímica.

La medición de la tasa de flujo de saliva completa en reposo y tras la estimulación con ácido cítrico o parafina, es con-

siderada un indicador fiable de la función de las glándulas salivales. Se utilizan técnicas volumétricas (drenaje, expectoración, succión) o gravimétricas (algodón, esponja de Saxon), siendo muy importante la estandarización de las condiciones para la recolección de la saliva. Se consideran anormales tasas inferiores a 0,1-0,2 ml/min para la saliva en reposo y menores a 0,5-0,7 ml/min para la estimulada⁽¹⁰²⁾. Recientemente ha sido descrito el test de saliva global, basado en el test de Schirmer⁽¹⁰³⁾. Otros autores consideran más fiable la determinación de la *tasa de flujo de saliva estimulada parotídea*⁽⁹⁸⁾.

La *gammagrafía salival secuencial* se basa en el registro mediante una cámara de centelleo de la captación, concentración y eliminación del pertecnato sódico de Tc99 por las glándulas salivales. En el SS hay una disminución y lentificación de la captación total del isótopo y una eliminación retardada⁽¹⁰⁴⁻¹⁰⁸⁾. La sensibilidad para detectar cambios mínimos en la función salival, diferenciando entre parótidas y submaxilares y la capacidad de precisar la evolución del cuadro con el tratamiento son ventajas de la gammagrafía. Su especificidad es limitada, siendo positiva en el curso de AR antiguas sin síndrome seco⁽¹⁰⁹⁾.

En el SS la *sialografía parotídea* permite observar, según el periodo evolutivo, patrones característicos de sialectasias *punctata*, globular, cavitaria o destructiva. La fase de vaciado está retardada y existe retención de contraste^(110, 111).

El estudio químico de la saliva (sialometría cualitativa), es muy sensible, detectando los aspectos funcionales del daño glandular en su conjunto desde el comienzo de la enfermedad. En el SS hay un aumento de la concentración salival de sodio, potasio e IgA, diferenciándolo de otras causas de xerostomía. También ha sido referido un aumento de la beta-2-microglobulina salival^(112, 113).

7.3. Infiltración linfocítica de las glándulas salivales

El compromiso histológico de las glándulas salivales mayores en el SS ha quedado establecido por numerosas publicaciones^(114, 115). Otros estudios mostraron una correlación positiva entre el modelo y la extensión de la inflamación entre las glándulas salivales mayores y las menores^(109, 116). Aunque hay trabajos que reflejan una mayor sensibilidad de la biopsia de las glándulas sublinguales⁽¹¹⁷⁾ o parotídeas⁽¹¹⁸⁾, en la actualidad la biopsia de las glándulas salivales labiales es el procedimiento habitualmente empleado para obtener una confirmación histológica del daño salival en el SS, dada su simplicidad, rentabilidad y escasa morbilidad⁽¹¹⁹⁾.

Actualmente se considera que el signo histopatológico más específico del SS es la existencia de una sialadenitis focal,

definida por la presencia de más de 1 foco de 50 ó más linfocitos/células plasmáticas por 4 mm²(120-123). Sin embargo, la especificidad no es absoluta, ya que también se puede observar en individuos sanos ancianos⁽¹²⁴⁾ y en otros procesos (miastenia grave, trasplante de médula ósea, otras enfermedades del tejido conectivo, infección VIH, etc.)⁽¹²⁵⁾.

7.4 Datos de laboratorio

Como en otras enfermedades inflamatorias crónicas, la VSG puede estar elevada, especialmente en periodos de actividad de la enfermedad. También es característico encontrar anemia, leucopenia, hipergammaglobulinemia, crioglobulinemia y paraproteinemia. Sin embargo, éstos son hallazgos inespecíficos, careciendo de valor diagnóstico.

El factor reumatoide es positivo en la mayoría de estos pacientes. Igualmente, en un 50-80% de los pacientes se detectan anticuerpos antinucleares. De éstos, los más característicos del SS son los anti-SS-A/Ro y anti-SS-B/La, aunque no son totalmente específicos del mismo. Su valoración como criterio diagnóstico en el SS no está bien establecida⁽¹²⁶⁾.

8. Diagnóstico diferencial

En este deben incluirse los tumores parotídeos malignos, sobre todo cuando el SS cursa con tumefacción unilateral parotídea y su cortejo sintomático no está totalmente desarrollado. Los datos a favor del diagnóstico del SS son la ausencia de dolor y de afectación del facial, fluctuaciones en el tamaño de las glándulas y la no extensión al tejido subyacente. Resulta más difícil la diferenciación con un tumor parotídeo benigno. En la patología tumoral la exploración mediante la resonancia nuclear magnética (RMN) resulta de gran valor, superando la información suministrada por la tomografía computerizada (TC)⁽¹²⁷⁾. La punción aspiración con aguja fina (PAAF) y la biopsia son concluyentes.

También hay que hacer el diagnóstico diferencial con cuadros que cursan con agrandamiento de las glándulas salivales y lagrimales. Éste suele darse en linfomas y en la leucemia linfocítica (síndrome de Mikulicz), no presentando un síndrome seco, aunque no debemos pasar por alto que en el curso de un SS puede desarrollarse un proceso linfoproliferativo maligno.

El síndrome seco puede presentarse en la sarcoidosis. Ésta cursa con tumefacción parotídea uni o bilateral en un 3% de los casos (sialadenitis de células epiteloideas), coexistiendo generalmente con lesiones sarcoidóticas en otras localizaciones. Una forma clínica especial es la uveoparotiditis, que cursa con paro-

tidomegalia bilateral, fiebre y uveítis. Cuando se acompaña de parálisis facial se denomina síndrome de Heerfordt. El diagnóstico se basa en la demostración histopatológica del tubérculo sarcoidótico.

El diagnóstico diferencial con las sialadenosis (diabetes, alcoholismo, cirrosis hepática, malnutrición, etc.), que cursan con hiposialia y tumefacción parotídea, se realiza mediante el análisis sialoquímico (elevación de potasio y sodio normal o disminuido), la sialografía (sistema excretor en forma de cabellos) y la PAAF o la biopsia parotídea.

Hay que considerar otras causas de xerostomía. Unas se descubren en una anamnesis orientada, como ocurre en las producidas por medicamentos o radioterapia. En cambio, otras ofrecen una mayor dificultad diagnóstica. Así, en el SS se pueden presentar una serie de signos de sequedad y atrofia de la porción superior del aparato digestivo, aquilia y anemia, que son comunes con el síndrome de Plummer-Vinson. Además, han sido descritos casos con asociación de ambas patologías⁽⁵⁰⁾.

9. Incidencia de procesos linfoproliferativos malignos

En el SS la aparición de un linfoma puede ocurrir al cabo de varios años de un proceso aparentemente benigno, estando precedidas o no de un pseudolinfoma. En éste hay una marcada linfoproliferación extraglandular en la que se forman agregaciones pseudotumorales de células linfoides que no reúnen los criterios del linfoma. La gran variabilidad de su expresión clínica complica su diagnóstico, ya que puede determinar desde un proceso benigno, como la púrpura hipergammaglobulinémica, hasta un proceso maligno, como una macroglobulinemia de Waldenström⁽⁴³⁾.

Los pacientes con SS tiene una probabilidad 44 veces mayor que el resto de las personas de desarrollar un linfoma no-Hodgkin o una gammapatía monoclonal⁽¹²⁸⁾. Se consideran signos clínicos de riesgo la presencia de hipertrofia parotídea persistente, linfadenopatía generalizada, esplenomegalia, disminución de la positividad del factor reumatoide o de la concentración de inmunoglobulinas y la elevación de los niveles séricos de beta-2-microglobulina.

Aunque las características del infiltrado pueden variar, se trata de linfomas pertenecientes al sistema linfocitario B y las células monoclonales tienen a menudo IgM-Kappa intracelular⁽¹²⁹⁾. Las técnicas de inmunoperoxidasa y de hibridación de ADN permiten el diagnóstico molecular preciso de las poblaciones linfoides monoclonales que conforman las lesiones histicas, facilitando su diagnóstico y tratamiento precoz⁽⁴³⁾.

Múltiples datos obtenidos en los pacientes con SSP, evidencian

vínculos patogénicos entre la linfoproliferación benigna y maligna, orientando a considerar a éste un proceso oligo-monoclonal de células B⁽¹³⁰⁾. Entre éstos hallazgos están la presencia de inmunoglobulinas monoclonales circulantes y su posible síntesis por los linfocitos del infiltrado de las glándulas salivales, los niveles elevados de células B circulantes con marcador CD5 y su asociación con las inmunoglobulinas monoclonales del SSP y el que las inmunoglobulinas monoclonales del SS compartan idiotipos de reacción cruzada con células B neoplásicas.

10. Tratamiento

El SS requiere en su planteamiento terapéutico una actuación multidisciplinaria. Fundamentalmente está orientado a prevenir y tratar las lesiones debidas a la sequedad oral y ocular y estabilizar o minimizar las manifestaciones sistémicas. En el caso del SSA la terapéutica base será el tratamiento de la enfermedad asociada y de forma secundaria las manifestaciones del síndrome seco.

10.1. Tratamiento de la queratoconjuntivitis seca

La xerostomía se trata mediante la instilación regular de lágrimas artificiales de metilcelulosa o de suero autólogo. También se utiliza el colirio de eloidosin. En ocasiones puede requerir la utilización de lentes de contacto blandas como protección. Una posibilidad complementaria a tener en cuenta es la obturación quirúrgica de los conductos nasolagrimales, dirigido a conseguir un mejor aprovechamiento del flujo lagrimal disponible al lentificar su drenaje⁽¹³¹⁾.

La blefaritis estafilocócica es una complicación frecuente que debe tratarse con colirios antibióticos locales. No deben utilizarse esteroides tópicos, debido a que producen un adelgazamiento corneal, facilitando la progresión de las lesiones.

La bromhexina, usada en el tratamiento de la bronquitis crónica, parece que aumenta las secreciones lagrimales y quizás las salivales⁽¹³²⁾. De todas formas, su empleo es objeto de controversia. El uso de corticoides sistémicos a bajas dosis se ha mostrado beneficioso en fases iniciales de la enfermedad, mejorando el síndrome seco⁽²⁾.

10.2. Tratamiento de la xerostomía

La xerostomía es difícil de tratar. En general, se aconsejará al paciente la toma frecuente de líquidos, las dietas semilíquidas e ingestas frecuentes y poco abundantes. Igualmente es recomendable restringir la ingesta de cafeína y evitar el tabaco.

Una medida inocua y efectiva es la estimulación de la secre-

ción salival mediante la masticación de tabletas de parafina y de chicles sin azúcar que contienen xilitol. También se pueden usar caramelos sin azúcar o tabletas de vitamina C. El ácido cítrico no debe emplearse, pues irrita la mucosa y favorece la desmineralización dental. La utilización de fármacos sialogógos, como la pilocarpina, está limitada por los efectos secundarios que producen⁽¹³³⁾.

Como coadyuvantes a los estimulantes de la secreción salival o en casos en los que, por la afectación glandular existente, éstos resultan ineficaces, se utilizan salivas artificiales. Éstas tienen el inconveniente de la necesidad de su empleo continuado y que en muchos pacientes producen cierto rechazo. Se han utilizado soluciones de carboximetilcelulosa, mucina, glicoproteínas, etc.^(134,135). Otros aportan enzimas propios de la saliva como lactoperoxidasa y lisozima. En general, las soluciones frías y alcalinas empleadas como colutorios son más efectivas disminuyendo la sensación de sequedad oral, que las soluciones templadas ácidas⁽¹³⁶⁾.

La elevada incidencia de caries en estos pacientes impone un cuidado dental escrupuloso. Por ello es necesario el tratamiento por parte del odontólogo de las lesiones cariosas existentes. Aparte de las instrucciones sobre higiene bucodental, es necesario la prescripción de enjuagues diarios con fluoruro tópico y la reposición de calcio/fostato, deficitarios en los pacientes con xerostomía⁽¹³³⁾. Se recomiendan dentríficos fluorados sin laurilsulfato de sodio, ya que éste agente puede inducir la aparición de aftas. Las revisiones estomatológicas periódicas son imprescindibles.

La utilización de colutorios de clorhexidina como agente antiplaca en pacientes con xerostomía está limitada por la irritación de la mucosa oral y la aparición de tinciones dentales y alteraciones del gusto. No deben administrarse más de dos semanas seguidas. Son más útiles los barnices de clorhexidina o los geles aplicados en cubetas, por ser más selectivos en su aplicación y efectivos a largo plazo por su lenta liberación⁽¹³⁷⁾.

La candidiasis oral es una complicación frecuente en los pacientes con xerostomía, debiéndose tratar con nistatina aplicada tópicamente, en forma de colutorios o de tabletas, durante 2 a 3 semanas. Como prevención son indispensables las revisiones y rebasados periódicos de las prótesis dentales mucosoportadas.

10.3. Tratamiento de la hipertrofia parotídea

Se trata de forma conservadora si es posible, mediante antiinflamatorios no-esteroides. Los corticoides sistémicos disminuyen el tamaño glandular, pero no mejoran el componente seco. La parotidectomía conservadora total o subtotal está indicada

662 en casos de tumefacción parotídea dolorosa persistente. Un rápido crecimiento de la parótida es una indicación de la cirugía, pudiendo realizarse previamente una PAAF. La radioterapia está contraindicada, ya que incrementa notablemente el riesgo de desarrollar un linfoma⁽¹²⁷⁾.

10.4. Tratamiento de las manifestaciones articulares del SSP

Las artralgias suelen responder a los fármacos antiinflamatorios no esteroideos. Si persisten las artralgias o aparecen artritis leves, se puede añadir al tratamiento hidroxicloroquina. Si predomina la fatiga, también se puede considerar el tratamiento con dosis bajas de corticoides. El tratamiento con sales de oro o penicilamina estará indicado si existe evidencia radiográfica de enfermedad articular erosiva progresiva.

10.5. Síndrome de Sjögren extraglandular

Los corticoides sistémicos están indicados en los casos con infiltrados linfoides extraglandulares y manifestaciones clínicas de vasculitis⁽¹³⁾. Talal y cols.⁽¹³⁸⁾, describen dos pacientes con SS tratados con prednisona, en los que la mejoría clínica estaba asociada con una reducción definida de la concentración salival de beta-2 microglobulina. Del mismo modo, Moutsopoulos y cols.⁽¹³⁹⁾ informan sobre tres pacientes con SS y afectación renal tratados con dosis diarias moderadas de prednisona en los que se produjo una rápida mejoría en la función renal, así como un descenso de los niveles de inmunocomplejos en dos de ellos.

Aunque inicialmente los inmunosupresores están contraindicados por el riesgo de inducir neoplasias, dado que el SS es un proceso linfoproliferativo, parece que una terapéutica con citostáticos es una aproximación racional al tratamiento del síndrome. En algunos pacientes se ha demostrado una sorprendente mejoría con corticoides y ciclofosfamida⁽⁴³⁾.

El tratamiento con ciclofosfamida se ha asociado con una reducción de la hipertrofia parotídea⁽¹⁴⁰⁾, descenso de las concentraciones séricas previamente elevadas de IgM, incremento de la tasa de flujo salival, reducción de la síntesis de IgM por los linfocitos que infiltran las glándulas salivales labiales y ocasionalmente, con una mejoría del grado de afectación glandular documentado mediante la biopsia labial. Sin embargo, debido a la toxicidad de los fármacos inmunosupresores, su indicación no está bien establecida. Sólo en aquellos casos con claras evidencias clínicas y biológicas de una significativa progresión extraglandular de la infiltración linfoidea que amenaza la vida del paciente está justificado su empleo⁽⁴³⁾.

SIALADENITIS MIOEPIHELIAL

En la sialadenitis mioepitelial la infiltración linfocitaria está limitada a las glándulas salivales, siendo los hallazgos histopatológicos idénticos a los del SS⁽¹⁾.

Su incidencia total es baja, siendo más frecuente en mujeres con edades próximas a los 50 años. Cursa con un aumento progresivo, asintomático, de las glándulas salivales afectadas, generalmente las parótidas. En un principio, el proceso puede ser unilateral, pero al cabo del tiempo llega a hacerse bilateral. Es muy frecuente que ocurra una infección bacteriana secundaria a la reducción de la secreción salival, cursando como una parotiditis recurrente. Durante dichos episodios se manifiesta como una tumefacción firme y dolorosa y conforme se van repitiendo adquiere una consistencia granular⁽¹⁴¹⁾.

Es necesario realizar el diagnóstico diferencial con otros procesos que cursan con tumefacción parotídea crónica bilateral, tales como sarcoidosis, linfoma, leucemia, diabetes, alcoholismo, etc. El diagnóstico de certeza se establece mediante la biopsia y demostración anatomopatológica de una lesión linfoepitelial benigna.

La asociación entre la sialadenitis mioepitelial y el desarrollo de un linfoma maligno ha sido puesta de manifiesto desde hace tiempo^(16, 142), así como su asociación con linfomas nodales periféricos^(143, 144), siendo éstos del tipo de células B⁽¹²⁹⁾. La sialadenitis mioepitelial se considera un trastorno progresivo que puede evolucionar a un linfoma de bajo grado de células B-tipo MALT, pudiendo transcurrir entre ambos cuadros desde pocos meses hasta muchos años⁽¹⁴⁵⁾. Éste último puede permanecer muchos años limitado a las glándulas salivales sin provocar metástasis y entonces el diagnóstico es difícil y requiere la aplicación de criterios morfológicos, inmunocitoquímicos y genotípicos⁽¹⁴⁶⁾. El significado de la presencia de monoclonalidad en una lesión linfoepitelial benigna es un motivo de discusión, pero estudios actuales consideran este dato como diagnóstico de un linfoma de bajo grado de células B del tipo MALT⁽¹⁴¹⁾.

ENFERMEDAD DE LAS GLÁNDULAS SALIVALES VIH-ASOCIADA

En pacientes VIH positivos ha sido descrita una entidad clínicamente similar al SS, en la que aparece un cuadro histológico de lesión linfoepitelial benigna o quistes. En estos casos se emplea el término de enfermedad de las glándulas salivales

VIH-asociada (HIV-SGD). Éste hace referencia a la aparición de xerostomía o de un aumento de tamaño de una o más de las glándulas salivales mayores o de ambas, en un paciente con infección VIH^(36, 147).

La prevalencia de HIV-SGD en niños es del 20%. Sin embargo, en los adultos ésta se sitúa en torno al 0,5%. En éstos, el 81% de los casos se han dado en varones con edades comprendidas entre los 25 y los 45 años. Aunque se ha visto una mayor proporción de casos de pacientes adictos a drogas por vía parenteral, puede verse en cualquier grupo de riesgo para la infección VIH⁽¹⁴⁷⁾. Puede aparecer en cualquier estadio de la infección VIH, no relacionándose con el grado de inmunosupresión.

La sialomegalia de una o varias glándulas salivales mayores es la principal característica clínica. La parótida es la que se afecta con una mayor frecuencia, de forma unilateral (40%) o bilateral (60%). El grado de xerostomía es muy variable. Pueden coexistir manifestaciones extraglandulares tales como neumonitis linfocítica intersticial, gastritis o hepatitis. Estos pacientes no presentan los anticuerpos circulantes característicos del SS⁽¹⁴⁸⁾.

El estudio mediante TC o RMN revela un aumento de tama-

ño parotídeo con numerosa imágenes quísticas de variable tamaño⁽¹²⁷⁾.

En la parótida se detecta un infiltrado linfocítico del parénquima glandular, una hiperplasia de un ganglio linfático intraparotídeo o ambas. Las islas epimioepiteliales son frecuentes, así como la presencia de cavidades quísticas. Éstas últimas están tapizadas por un epitelio escamoso no queratinizado y rodeadas por tejido linfoide, en el que es posible identificar centros germinales. El infiltrado linfocítico predominan los linfocitos CD8. No se conoce el grado de correspondencia entre los hallazgos encontrados en las glándulas salivales mayores y menores.

Su etiopatogenia es desconocida. No es posible saber si la lesión se origina de un ganglio linfoide intraparotídeo o de un infiltrado linfocítico del parénquima. Diferentes virus han sido propuestos como factores causales, incluyendo el VEB, CMV, VIH ó HVH6. El que se produzca en una pequeña proporción de sujetos infectados por el VIH sugiere la coexistencia de otros factores desconocidos por el momento⁽¹⁴⁸⁾.

Los linfomas de las glándulas salivales son significativamente más frecuentes en los pacientes con infección VIH. Sin embargo, en la actualidad se desconoce la asociación entre la HIV-SGD y el desarrollo de linfomas^(36,147).

BIBLIOGRAFÍA

1. Seifert G. *Histological Typing of Salivary Gland Tumours*. 2ª ed. Springer-Verlag. Berlin, 1991.
2. Sjögren HS. Zur Kenntnis der Keratoconjunctivitis sicca (keratitis filiformis bei Hypofunktion der Tränendrüsen). *Acta Ophthalmol* 1933;11:1-151.
3. Kassan SS, Gardy M. Síndrome de Sjögren: revisión y puesta al día. *Am J Med (ed. esp)* 1978;7(6):478-486.
4. Strickland RW, Tesar JT, Berme BH y cols. The prevalence of Sjögren's syndrome and associated rheumatic diseases in an elderly population (abstr). *Arthritis Rheum* 1984;27:45.
5. Jacobson LT, Axell TE, CURD JG y cols. Dry eyes or mouth. An epidemiological study in swedish adults, with special reference to primary Sjögren's syndrome. *J Autoimmun* 1989;2:521-528.
6. Hochberg MC. Adult and juvenile rheumatoid arthritis: current epidemiology concepts. *Epidemiol Rev* 1981;3:27-44.
7. Saito T, Fukuda H, Takashi N y cols. Sjögren's syndrome in the adolescent. Report of four cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1994;77:368-372.
8. Villar J, Palomino J, Conde J, Piedra J, Manso F, Lapetra J. Síndrome de Sjögren. Análisis de 43 pacientes. *Rev Clin Esp* 1985; 176:22-27.
9. Molina R, Provost TT, Arnett FC y cols. Primary Sjögren's syndrome in men. Clinical, serologic and immunogenetic features. *Am J Med* 1986;80:23-31.
10. Palop J, Marti M, Segarra M. Síndrome de Sjögren. *JANO* 1985;660:499-503.
11. Strand V, Talal N. Advances in the diagnosis and concepts of (autoimmune exocrinopathy). *Bull Rheum Dis* 1981;30:1046-1049.
12. Talal N, Sylvester RA, Daniels TE, Greenspan JS, Williams RC. T and B lymphocytes in peripheral blood and tissue lesions in SS. *J Clin Invest* 1974;53:180-189.
13. Moutsopoulos HM, Chused TM, Mann LM y cols. Sjögren's Syndrome (Sicca Syndrome): Current Issues. *Ann Intern Med* 1980;92:212-226.
14. Bunin J, Talal N. The association of malignant lymphoma with Sjögren's syndrome. *Trans Asso Amer Phys* 1963;76:45-56.
15. Anderson LG, Talal N. The spectrum of benign or malignant lymphoproliferation in Sjögren's syndrome. *Clin Exp Immunol* 1972;10:199-221.
16. Talal N, Sokoloff L, Barth WF. Extrasalivary lymphoid abnormalities in Sjögren's syndrome (reticulum-cell sarcoma, «pseudolymphoma», macroglobulinemia). *Am J Med* 1967;43:50-65.
17. Coll J, Costas J, Cabrer B, Rives A, Vivancos J, Bacells A. Síndrome de Sjögren: concepto actual, manifestaciones clínicas y su evolución. Revisión de 25 casos. *Rev Clin Esp* 1976;143(3):243-251.
18. Kaplan G. Síndrome de Gougerot-Sjögren. In: Kahn MF and

- Peltier AP. *Maladies systémiques*. Flammarion. París, 1982, 359-395.
19. Steinberg AD, Talal N. The coexistence of Sjögren's syndrome and systemic lupus erythematosus. *Ann Intern Med* 1971;**74**:55-61.
 20. Alarcon-Segovia D, Ibañez G, Velazquez-Forero F, Hernandez-Ortiz J, González-Jiménez. Sjögren's syndrome in Systemic Lupus Erythematosus. Clinical and subclinical manifestations. *Ann Intern Med* 1974;**81**:577-583.
 21. Moutsopoulos HM, Klippel JH, Pavlidis N y cols. Correlative histologic and serologic findings of sicca syndrome in patients with SLE. *Arthritis Rheum* 1980;**23**:36-40.
 22. Alarcon-Segovia A, Ibañez G, Hernandez-Ortiz J y cols. Sjögren's Syndrome in Progressive Systemic Sclerosis (sclerodermia). *Am J Med* 1974;**57**:78-85.
 23. Flessinger JN, Blanchet-Bardon C, Drouillat JP. Sclerodermia et le Syndrome de Sjögren. Intrt de la biopsie systematique des glandes salivaires labiales. *Nouv Press Med* 1975;**4**:3177-3180.
 24. Coll J, Ferrando J, Vivancos J, Bacells A. Incidencia del síndrome de Sjögren en la esclerodermia sistémica. *Rev Clin Esp* 1985; **177**:438-442.
 25. Pamies E, Sánchez J, Conde J. Síndrome de Sjögren asociado a fascitis eosinofílica. *Rev Clin Esp* 1983;**171**(1): 57-60.
 26. Alarcon-Segovia D. Symptomatic Sjögren's syndrome in mixed connective tissue disease. *J Rheumatol* 1984;**11**:582-583.
 27. Herremat G, Ferme I, Baviera E y cols. Syndrome de Geougerot-Sjögren, periartrite noueuse, lymphome non hodgkinien lymphoplasmocytaire et deficit acquis en C4. *Ann Med Interne (Paris)*. 1983;**134**:19-25.
 28. Alarcon-Segovia D, Diaz-Jouanen E, Fishbein E. Features to Sjögren's syndrome in primary biliary cirrhosis. *Ann Intern Med* 1973;**74**:55-61.
 29. Penner E, Reichlin M. Primary biliary cirrhosis associated with Sjögren's syndrome: evidence for circulating and tissue-deposited Ro/anti-Ro immune complexes. *Arthritis Rheum* 1982; **10**(25):1250-1253.
 30. Golding PL, Bown R, Masson AMS y cols. «Sicca complex» in liver disease. *Brit Med J* 1970;**4**:340-342.
 31. Costa B, Furquet F, Vidal F y cols. Síndrome de Sjögren asociado a cirrosis hepática criptogenética, macroglobulinemia de Waldenström, adenocarcinoma de ciego y amiloidosis. *Rev Clin Esp* 1985;**177**:278-280.
 32. Andreu-Sánchez JL, Yebra-Bango M, Manzano-Espinosa L, Solovera-Cano JJ. Púrpura hipergammaglobulinémica benigna y síndrome de Sjögren. *Med Clin (Barc.)* 1985;**85**(19):815.
 33. Coll J, Rives A, Griño MC y cols. Prevalence of Sjögren's syndrome in autoimmune diseases. *Ann Rheum Dis* 1987;**46**:286-289.
 34. Seinfeld ED. TASS syndrome: unusual association of thyroiditis, Addison's disease, Sjögren's syndrome and sarcoidosis. *J R Soc Med* 1983;**10**:833-835.
 35. Montefusco. Sclerosing cholangitis, chronic pancreatitis and Sjögren's syndrome: a syndrome complex. *Am J Surg* 1984; **147**:822-826.
 36. Cawson RA, Binnie WH, Eveson JW. *Color Atlas of Oral Diseases. Clinical and pathologic correlations*. 2ª ed. Mosby-Year Book Europe Limited. London, 1994.
 37. Robbins SL, Cotran RS. *Patología estructural y funcional*. 2ª ed. Interamericana. Madrid, 1984.
 38. Fox RI, Carstens SA, Fong S, Robinson CA, Howell F, Vaughan JH. Use of monoclonal antibodies to analyze peripheral blood and salivary gland lymphocyte subsets in Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum* 1982;**4**(25):419-426.
 39. Lindahl G, Hedfors E, Klareskog L, Forsum U. Epithelial HLA-DR expresión and T lymphocyte subsets in salivary glands in Sjögren's syndrome. *Clin Exp Immunol* 1985;**61**:475-482.
 40. De Wilde PCM, Kater L, Baak JPA, van Howelingen JC, Hene RF, Slostweg PJ. A new and highly sensitive immunohistologic diagnostic criteria for Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum* 1989; **32**:1214-1220.
 41. Miyasaka N, Seaman A, Baskshi B y cols. Natural killing activity in Sjögren's syndrome. An analysis of defective mechanisms. *Arthritis Rheum* 1983;**8**(26):954-960.
 42. Sibbit WL, Bankhurst AD. Natural killer cells in connective tissue disorders. *Clinics in Rheumatic Diseases* 1985;**3**(11):507-521.
 43. Talal N. Síndrome de Sjögren y pseudolinfoma. *Hospital Practice (Ed. Esp.)* 1989;**2**(4):45-52.
 44. Coles RS. Ocular manifestations of connective tissue disease. *Hospital Practice* 1985;**15**:70-80.
 45. Baum J. Clinical manifestations of dry eye states. *Trans Ophthalmol Soc UK* 1985;**104**:415-423.
 46. Fox PC, van der Ven PF, Sonies BC, Weiffenbach JM, Baum BJ. Xerostomia: evaluation of a symptom with increasing significance. *J Am Dent Assoc* 1985;**110**(4):519-525.
 47. Martínez-Sahuquillo A. *Xerostomía en el Síndrome de Sjögren*. Tesis Doctoral. Universidad de Sevilla. 1989.
 48. Randolph LM. Xerostomia in the aged. *Dent Assist (Waco Tx)* 1985;**4**(3):21-24.
 49. Bradley RM. *Fisiología Oral*. Panamericana. Buenos Aires. 1984.
 50. Gorling RJ, Pindborg JJ, Cohen MM. *Síndromes de la cabeza y del cuello*. 1ª ed. Toray. Barcelona. 1979.
 51. Pindborg JJ. *Atlas de enfermedades de la mucosa oral*. 4ª ed. Salvat. Barcelona, 1986.
 52. Hernández Y, Daniels TE. Oral candidiasis in Sjögren's syndrome: prevalence, clinical correlations and treatment. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1989;**68**:324-329.
 53. Baudet-Pommel M, Albuison E, Kemeny JL y cols. Early dental loss in Sjögren's syndrome. Histologic correlates. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1994;**78**:181-186.
 54. Martínez-Sahuquillo A, Rios JV, Machuca G, Montero J, Bullón P. Importancia de una encuesta normalizada de xerostomía en el despistaje del síndrome de Sjögren. *Av en Odontostomatol* 1993;**9**:173-177.
 55. Dreiling DA, Soto JM. The pancreatic involvement in disseminated collagen disorders. Studies of pancreatic secretion in patients with scleroderma and Sjögren's disease. *Am J Gastroent* 1976;**66**:546.

56. Provost T, Watson R. Cutaneous manifestations in Sjögren's syndrome. *Rheum Dis Min North Am* 1992;18:609-616.
57. Castro-Poltonieri A, Alarcon-Segovia D. Articular manifestations of primary Sjögren's syndrome. *J Rheumatol* 1983;10:485-488.
58. Vitali C, Tavoni A, Viegi G, Begliomini E, Agnesi A, Bombardieri S. Lung involvement in Sjögren's syndrome: a comparison between patients with primary and with secondary syndrome. *Annals Rheumatic Diseases* 1985;44:455-461.
59. Constantopoulos SH, Moutsopoulos HM. Respiratory involvement in patients with Sjögren's syndrome: It is a problem? *Scand J Rheumatol* 1986;(supl)61:146-150.
60. Barba L, Pawlowski I, Brentjens JR, Andres GA. Diagnostic immunopathology of the kidney biopsy in rheumatic diseases. *Human Pathology* 1983;4(14):290-304.
61. Siamopoulos KC, Mavridis AK, Elisaf M, Drosos AA, Moutsopoulos HM. Kidney involvement in primary Sjögren's syndrome. *Scand J Rheumatol* 1986; (supl)61:156-160.
62. Bonet J, Teixido J, Costa B, Mayayo E, Carrera M. Síndrome de Sjögren y glomerulonefritis membranosa. *Rev Clin Esp* 1985; 4 (177):191-193.
63. Alexander EL, Provost TT, Stevens MB, Alexander GE. Neurologic complications of primary Sjögren's syndrome. *Medicine* 1982;61:247-270.
64. Alexander EL. Central nervous system (SNC) manifestations of primary Sjögren's syndrome: an overview. *Scand J Rheumatol* 1986; (supl) 61:161-165.
65. Graus F, Kanterewicz E. Neuropatía sensitiva y síndrome de Sjögren. *Medicina Clínica* 1988;6(90):62-63.
66. Tisianos EB, Chiras CD, Drosos AA, Moutsopoulos HM. Oesophageal dysfunction in patients with primary Sjögren's syndrome. *Annals Rheumatic Diseases* 1985;44:610-613.
67. Tsianos EB, Vasakos S, Drosos AA, Malamou-Mitsi VD, Moutsopoulos HM. The gastrointestinal involvement in primary Sjögren's syndrome. *Scand J Rheumatol* 1986;(supl)61:151-155.
68. Moutsopoulos HM, Webber BL, Path FF, Vlagopoulos TP, Chused TM, Decker JL. Diferencias en las manifestaciones clínicas del síndrome seco en presencia o ausencia de artritis reumatoidea. *Am J Med (ed esp)* 1979;5(9):343-346.
69. Talal N. Immunologic and viral factors in Sjögren's syndrome. *Clin Exp Rheumatol* 1990;8(supl.5):23-26.
70. Alspaugh MA, Tan EM. Antibodies to cellular antigens in Sjögren's syndrome. *J Clin Invest* 1975;55:1067-75.
71. Alspaugh MA, Buchanan WW, Whaley K. Precipitating antibodies to cellular antigens in Sjögren's syndrome, rheumatoid arthritis and other organ and non organ-specific autoimmune diseases. *Ann Rheum Dis* 1978;37:244-246.
72. Manoussakis MN, Tzioufas AG, Prause PJE, Moutsopoulos M. Serological profiles in subgroups of patients with Sjögren's syndrome. *Scand J Rheumatol* 1986; (supl) 61:89-92.
73. Meyer O, Chabrand-Ahold L, Kahn MF, Ryckewaert A. Recherche des anticorps anti-antigenes nucléaires solubles SS-A, SSB et RNP dans 66 cas de syndrome de Gougerot-Sjögren purs o associés. *Rev Rhum* 1982;49:421-425.
74. Alexander EL, Arnett FC, Provost TT, Stevens MB. Sjögren's syndrome: association of anti-Ro (SS-A) antibodies with vasculitis, hematologic abnormalities and serologic hyperactivity. *Ann Intern Med* 1983;98:155-159.
75. Alexander EL, Provost TT. Cutaneous manifestations of primary Sjögren's syndrome: a reflection of vasculitis and association with anti-Ro (SSA) antibodies. *J Invest Derm* 1983;5:386-391.
76. Hansen B, Manthorpe R. Antibodies against SS-B/La and SS-A/Ro Antigens in patients with Sjögren's syndrome. *Scand J Rheumatol* 1986; (suppl) 61:93-97.
77. Yamagata H, Akizuki M, Tojo T, Hamma M. Anti SS-A/Ro and SS-B/La Antigens in patients with connective tissue diseases. *Scand J Rheumatol* 1986; (suppl) 61:98-101.
78. Fox RI, Chan EK, Kang HI. Laboratory evaluation of patient with Sjögren's syndrome. *Clin Biochem* 1992;25:213-222.
79. Fye KH, Terasaki PI, Moutsopoulos HM, Daniels TE, Michalski JP, Talal N. Association of Sjögren's syndrome with HLA-B8. *Arthritis Rheum* 1976;19:883.
80. Chused TM, Kassan SS, Opelz G, Moutsopoulos HM, Terasaki PI. Sjögren's syndrome associated with HLA-Dw3. *New Engl J Med* 1977;296:895.
81. Moutsopoulos HM, Mann DL, Johnson AH, Chused TM. Genetic differences between primary and secondary sicca syndrome. *New Engl J Med* 1979; 14(301):761-763.
82. Wilson RW, Provost TT, Bias WB y cols. Sjögren's syndrome. Influence of multiple HLA-D region alloantigens on clinical and serologic expression. *Arthritis Rheum* 1984; 11(27):1245-1253.
83. Arnett FC. Genes HLA y predisposición a las enfermedades reumáticas. *Hospital Practice (ed esp)* 1987; 6(2):7-15.
84. Arnett FC. HLA and genetic predisposition to lupus erythematosus and other dermatologic disorders. *J Am Academy Derm* 1985;3(13):472-481.
85. Reveille JD, Wilson RW, Provost TT, Bias WB, Arnett FC. Primary Sjögren's syndrome and other autoimmune diseases in families. Prevalence and immunogenetic studies in six kinders. *Ann Intern Med* 1984;101:748-756.
86. Hoffman RW, Alspaugh MA, Waggie KS, Durham JB, Walker SE. Sjögren's syndrome in MRL/1 and MRL/n mice. *Arthritis Rheum* 1984;27(2):157-164.
87. Ancochea L, Coca C, Violan C, Ingelmo M, Bacells A. Diferencias clinicobiológicas entre el síndrome de Sjögren primario y el asociado a otras enfermedades. Estudio retrospectivo de 30 casos. *Rev Clin Esp* 1983; 3-4:129-132.
88. Palominos J, Villar J, Viciano P, Piedra J, Carneado J. Aspectos etiopatogénicos del síndrome de Sjögren. *Rev Clin Esp* 1984;5-6:253-258.
89. Gratwhol AA, Moutsopoulos HM, Chused TM y cols. Sjögren-type syndrome after allogenic bone marrow transplantation. *Ann Intern Med* 1977;87:703-706.
90. Yamaoka K, Miyasaka N, Yakamoto K. Possible involvement of Epstein-Barr virus in polyclonal B cell activation in Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum* 1988;31:1014-1021.
91. Saito I, Serenius B, Comton T, Fox RI. Detection of Epstein-Barr virus DNA by polymerase chain reaction in blood and tis-

- sues biopsies from patients with Sjogren's syndrome. *J Exp Med* 1989;169:1291-2198.
93. Baboonian C, Venables PJ, Booth J, Willinas DG, Roffe LM, Maini RN. *Clin Exp Immunol* 1989;78:454,459.
94. Thom JJ, Oxholm O, Andersen HK. High levels of complement fixing antibodies against cytomegalovirus in patients with primary Sjogren's syndrome. *Clin Exp Rheumatol* 1988;6:71-74.
95. Talal N, Dauphinée MJ, Dang H, Alexander SS, Hart DJ, Garry RF. Detection of serum antibodies to retroviral proteins in patients with primary Sjogren's syndrome. *Arthritis Rheum* 1990;33:774-781.
96. Steinberg AD, Melez KA, Raveche ES y cols. Approach to the study of the role of sex hormones in autoimmunity. *Arthritis Rheum* 1979;22:1170.
97. Lahita RG, Bradlow HL, Kunkel HG, Fishman J. Alterations of estrogen metabolism in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1979;22:1195.
98. Manthorpe R, Oxholm P, Prause JU, Schiodt M. The Copenhagen criteria for Sjogren's syndrome. *Scand J Rheumatol* 1986; (suppl)61:19-21.
98. Skopouli FN, Drossos AA, Papaioannu T, Moutsopoulos HM. Preliminary diagnostic criteria for Sjogren's syndrome. *Scand J Rheumatol* 1986; (suppl) 61:22-25.
99. Homma M, Tojo T, Akisuki M, Yagamata H. Criteria for Sjogren's syndrome in Japan. *Scand J Rheumatol* 1986; (suppl)61:26-27.
100. Fox RI, Robinson C, Curd J, Michelson P, Bone R, Howell FV. First international Symposium on Sjogren's syndrome: suggested criteria for classification. *Scand J Rheumatol* 1986; (suppl) 61:28-30.
101. Fox PC, Busch KA, Baum BJ. Subjective reports of xerostomia and objective measures of salivary gland performance. *JADA* 1985;110(4):519-525.
102. Sreebny LM, Schwartz SS. A reference guide to drugs and dry mouth. *Gerodontology* 1986; 5:75-99.
103. López Jornet MP. *Estudio clínico de un nuevo test de mensuración cuantitativa de saliva global en humanos*. Tesis Doctoral. Universidad de Murcia 1992.
104. Daniels TE, Powell MR, Silvester RA y cols. An evaluation of salivary scintigraphy in Sjogren's syndrome. *Arthritis Rheum* 1979;22:809-814.
105. Schall GL, Anderson LG, Wolf RO y cols. Xerostomia in Sjogren's syndrome. Evaluation sequential by sequential salivary scintigraphy. *JAMA* 1971;216:2109-2116.
106. Martínez-Sahuquillo A, Machuca G, Rios JV y cols. La gammagrafía salival secuencial en el diagnóstico de la xerostomía en el síndrome de Sjögren. *Arch Odontostomatol* 1994; 10:38-43.
107. Arango JP, Rain JD, Rocher F, Vigneron N, Pecking A, Najan Y. Síndrome de Gougerot-Sjögren. Estudio funcional de las glándulas salivales por gammagrafía. *Presse Med (ed esp)* 1984;3:399.
108. Fossaluzza V, de Vita S, Geatti O. Sequential salivary scintigraphy in Sjogren's syndrome: proposal for a new method of evaluation. *Clin Exp Rheumatol* 1991;8:469-474.
109. Janin-Mercier A, Sauvezie B, Ristori JM y cols. Histological and immunological study in patients with rheumatoid arthritis showing isolated abnormalities of salivary scintigraphy. *J Clin Immunol* 1982;11:282-289.
110. Dijkstra PF. Classification and differential diagnosis of sialographic characteristics in Sjogren's syndrome. *Sem Arthritis Rheum* 1980;10:10-17.
111. Saito T, Fukuda H, Arisue M y cols. Relationship between sialographic findings of parotid glands and histopathologic finding of labial glands in Sjogren's syndrome, Relation to clinical and immunological findings. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1991;72:675-680.
112. Spielman A, Ben-Aryeh H, Lichtig C y cols. Correlation between sialochemistry and lip biopsy in Sjogren's syndrome patients. *Int J Oral Surg* 1982;11:326-330.
113. Ben-Aryeh H, Spielman A, Szargel R y cols. Sialochemistry for diagnosis of Sjogren's syndrome in xerostomic patients. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1981;52:487-490.
114. Bernier JL, Bhaskar SN. Lymphoepithelial lesions of salivary glands: histogenesis and classification based on 186 cases. *Cancer* 1958;11:1156-1179.
115. Waterhouse JD, Doniachi I. Post-mortem prevalence of focal lymphocytic adenitis of the submandibular salivary gland. *J Pathol Bacteriol* 1966;91:53-64.
116. Whaley K, Chisholm DM, Downie WW, Dick WC, Williamson J. Lymphocytic sialadenitis in the buccal mucosa in Sjogren's disease, rheumatoid arthritis and other arthritides. *Acta Rheumatol Scand* 1968;14:298-308.
117. Pennec YL, Leroy JP, Jouquan J, Lelong A, Katsikis P, Youinou P. Comparison of labial and sublingual salivary gland biopsies in the diagnosis of Sjogren's syndrome. *Ann Rheum Dis* 1990;49:37-39.
118. Marx RE, Hartman KS, Rethman KV. A prospective study comparing incisional labial to incisional parotids biopsies in the detection and confirmation of sarcoidosis, Sjogren's disease, sialosis and lymphoma. *J Rheumatol* 1988; 15(4):621-629.
119. Martínez-Sahuquillo A, Machuca G, Rios JV, Armas JR, Montero J, Bullón P. Correlación clínico-histopatológica en la valoración de la xerostomía en el síndrome de Sjögren. *Arch Odontostomatol* 1993;9:261-270.
120. Greenspan JS, Path MRC, Daniels TE, Talal N, Sylvester. The histopathology of Sjogren's syndrome in labial salivary gland biopsies. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1974;37:217-228.
121. Tarpley TM, Anderson LG, White CL. Minor salivary gland involvement in Sjogren's syndrome. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1974;37:64-74.
122. Chisholm DM, Mason DK. Labial salivary gland biopsy in Sjogren's disease. *J Clin Pathol* 1968;21:656-660.
123. Daniels TE. Labial salivary gland biopsy in Sjogren's syndrome. *Arthritis Rheum* 1984;27:147-156.
124. De Wilde PC, Baak JPA, van Howelingen JC, Kater L, Slostweg PJ. Morphometric study of histological changes in sublabial salivary glands due to aging process. *J Clin Pathol* 1986;39:406-417.
125. Lindahl G, Hedfors E. Focal lymphocytic infiltrates of salivary glands are not confined to Sjogren's syndrome. *Scand J Rheumatol* 1986; (suppl)61:52-55.

126. Vitali C, Bombardieri S. Diagnostic criteria for Sjögren's syndrome: the state of the art. *Clin Exp Rheumatol* 1990; (suppl)8:13-16.
127. Paz J. *Estudio de la glándula parótida por resonancia magnética*. Tesis Doctoral. Universidad de Sevilla. 1995.
128. Kassan SS, Thomas TL, Moutsopoulos HM y cols. Increased risk of lymphoma in sicca syndrome. *Ann Intern Med* 1979;89:888-892.
129. Zulman J, Jaffer 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.
130. Tzioufas AG, Katsikis PD, Youinou PY, Moutsopoulos HM. Sjögren's syndrome: an oligo-monoclonal B-cell process. *Clin Exp Rheumatol* 1990; (suppl)8:17-21.
131. Liotet S, van Bijsterveld OP, Bletry O, Chomette G, Moulias R, Arrata M. *L'Oeil Sec*. 1ª ed. Société Française d'Ophtalmologie. Masson. Paris. 1987.
132. Verges C, Pita D, Rodríguez L. Estudio comparativo con suero fisiológico, eloidosín y bromhexina en el tratamiento de los síndromes de ojo seco. *Med Clin (Barc)* 1985;85:347-349.
133. Velasco E, Machuca G, Martínez-Sahuquillo A, Ríos JV, Bullón P. Xerostomía en el Paciente Geriátrico. *Arch Odontostomatol* 1994;10:546-555.
134. Sreebny LM. Recognition and treatment of salivary induced conditions. *Interdental J* 1989;39:197-204.
135. Klestov AC, Webb J, Latt D y cols. Treatment of xerostomia: a double-blind trial in 108 patients with Sjögren's syndrome. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1981;51:594-599.
136. Cummings NA. Sjögren's syndrome. En: Panush. *Principles of Rheumatic Diseases*. John Wiley and sons. New York. 1981; pp:233-243.
137. OMS. *Avances recientes en salud bucodental. Serie de informes técnicos*. Ginebra. 1992. págs.: 2-10.
138. Talal N, Grey HM, Zvaifler N. Elevated salivary and synovial fluid beta-2-microglobulin in Sjögren's syndrome and rheumatoid arthritis. *Science* 1975;187:1196.
139. Moutsopoulos HM, Balow JE, Lawley TJ y cols. Immune complex glomerulonephritis in sicca complex. *Am J Med* 1978;64:955-959.
140. Aliaga L, Quiroga J, Prieto J. Tratamiento con ciclofosfamida de la tumefacción parotídea del síndrome de Sjögren. *Med Clin (Barc)* 1985;83:222-223.
141. Regezi JA, Sciubba J. *Oral Pathology. Clinical-Pathologic Correlations*. 2ª ed. Saunders. Philadelphia. 1993.
142. Azzopardi JG, Evans DJ. Malignant lymphoma of parotid associated with Mikulicz disease (benign limphoepithelial lesion). *J Clin Pathol* 1971;24:744-752.
143. Gleeson MJ, Bennett HM, Cawson RA. Lymphomas of salivary glands. *Cancer* 1986;58:699-704.
144. Gleeson MJ, Cawson RA, Bennett HM. Benign limphoepithelial lesion: a less than benign disease. *Clin Otolaryngol* 1986;11:47-51.
145. Schmid U, Helbron D, Lennert K. Development of malignant lymphoma in mioepithelial sialadenitis (Sjögren's syndrome). *Virchow's Arch (Pathol Anat)* 1982;395:11-43.
146. Falzon MR, Isaacson PG. The natural history of benign limphoepithelial lesion of the salivary glands in which there is a monoclonal population of B cells. *Am J Surg Pathol* 1991; 15:59-65.
147. Maynard JD. Sialectasis, Sjögren's syndrome, Mikulicz and HIV-Associated Salivary Gland Disease. En: Norman J, Ede B, McGurk M (eds). *Color Atlas and Text of the Salivary Glands. Diseases, Disorders and Surgery*. Mosby-Wolfe. London. 1995, pp. 267-283.
148. Itesku S, Brancato LJ, Buxbaum J y cols. A diffuse infiltrative CD8 lymphocytosis syndrome in human immunodeficiency virus (HIV) infection: a host immune response associated with HLA-DR5. *Ann Intern Med* 1990;112:3-10.