

SINDROME DE SJÖGREN EN ARTRITIS REUMATOIDEA

M. PEÑA, H. LIZARAZO, F. CHALEM, H. VARELA,
G. GOMEZ, V. JIMENEZ, J. A. PEREZ

BHFC81 77-0B

El compromiso visceral de la Artritis Reumatoidea se ha constituido en los últimos años en uno de los temas de mayor interés por parte de diferentes investigadores (1-4) y en la actualidad se sabe que prácticamente todos los órganos pueden estar comprometidos en mayor o menor grado, en el curso de la enfermedad.

Las primeras descripciones relacionadas con el compromiso oculo-salival datan de 1.857 cuando Sava describe la xerostomía y más tarde Leber en 1.882 la queratitis filamentosa. En 1.889 Fischer llama la atención acerca de la relación entre la xerostomía y la queratitis filamentosa y su asociación con las enfermedades reumáticas. Transcurre luego un largo período de tiempo en el cual permanecen estos hechos en el olvido, hasta 1.925 cuando Gougerot presenta 3 casos de "Síndrome Seco" y Bonnet Roy y

Cornet presentan un nuevo caso. Dos años más tarde Houwer llama la atención acerca de la relación entre la queratoconjuntivitis seca y la presencia de manifestaciones articulares (5). Sin embargo es a partir de 1.930 cuando el oftalmólogo sueco Henrik Sjögren se interesa por el estudio de este síndrome y en los años 1.933 a 1.935 publica sus primeros trabajos (6-8), en los cuales describe los aspectos clínicos, etiológicos e histológicos y hace la correlación anatomoclínica del síndrome que hoy lleva su nombre y que es motivo del presente trabajo. Este tiene por objeto hacer un análisis en relación con la frecuencia, las características clínicas, oftalmológicas, radiológicas, bioquímicas e inmunológicas del Síndrome de Sjögren y su relación con la Artritis Reumatoidea.

A5HDF-5@MA9HC8CG

Estudiamos 250 pacientes con Artritis Reumatoidea Clásica o Definida de acuerdo a los criterios de la ARA (9). Inicialmente se practicó estudio clínico, radiológico y serológico para comprobar el diagnóstico y clasificar la Artritis Reumatoidea. Una vez clasificado cada paciente se realizó estudio oftalmológico, sialografía parotídea y en algunos casos biopsis de parótida, glándula lagrimal o de paladar blando.

Drs. Mario Peña C., Humberto Lizarazo P. y Fernando Chalem B.: Sección de Reumatología; Dr. Humberto Varela A.: Sección de Oftalmología; Drs. Gerardo Gómez R., Víctor Jiménez R. y Jorge Armando Pérez P.: Sección de Radiología; Centro Hospitalario San Juan de Dios, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá.

Solicitud de separatas al Dr. Peña.

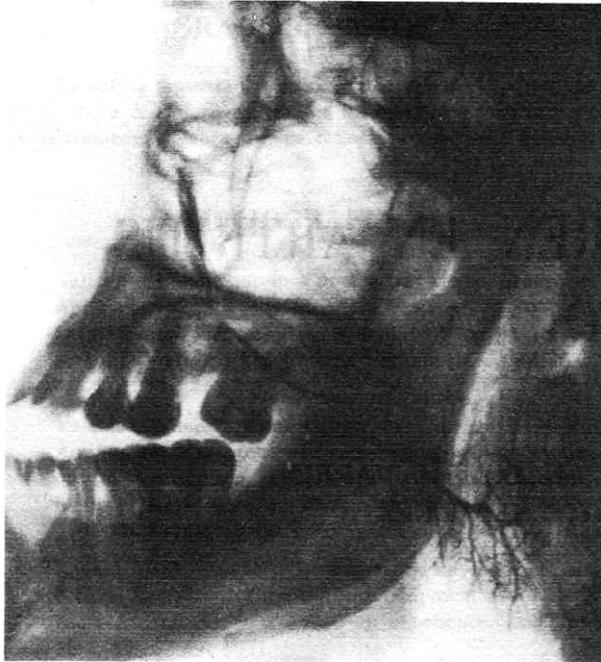


Figura 1 - Sialografía Normal.

Dirigido específicamente a evaluar la secreción lagrimal, consistió en: con cintas de papel de filtro de 7 x 50 mms. colocándolas sobre el párpado inferior hacia su tercio interno. Se procedió luego a medir la longitud de la tirilla humedecida por las lágrimas durante 5 minutos. Consideramos como normal un valor mayor de 10 mms. y con lámpara de hendidura para buscar queratitis, filamentos o mucus en córnea y conjuntiva. En algunos casos se practicó coloración con Fluoresceína al 2% o Rosa de Bengala, con el propósito de destacar las lesiones.

Previo radiografía simple de la región parotídea, se cateteriza el Conducto de Stenon, luego se introduce medio de contraste yodado hasta que el paciente experimente cierto grado de dolor, el cual aparece con 1-2 c.c. Inmediatamente se toman radiografías posteroanterior y lateral. Luego se retira el cateter y al cabo de 5-10 minutos se practican nuevas radiografías con el objeto de estudiar la evacuación de la glándula.

Se considera un como normal (Figura 1) cuando presenta las siguientes carac-

terísticas: Conducto de Stenon regular con diámetro no mayor de 2 mms. y conductos secundarios regulares con ramificaciones de tipo arborescente. El diámetro de estos aumenta progresivamente del acino hacia los sitios de confluencia para formar el conducto principal. El tamaño de la glándula varía según la edad, sexo y estatura del paciente, razón por la cual no tiene mayor utilidad en el análisis de los Sialogramas.

Para la interpretación de las Sialografías, consideramos los siguientes parámetros:

- 1) Conformación y diámetro del Conducto de Stenon.
- 2) Conformación y diámetro de los conductos secundarios.
- 3) Llenamiento acinoso.
- 4) Presencia de sialectasias (10) punteadas, cavitarias o destructivas.
- 5) Falta de llenamiento glandular.

a) Se practicó biopsia de glándula lagrimal, de parótida o de paladar blando, ésta última con el objeto de estudiar los cambios a nivel de las glándulas salivares accesorias y por la dificultad que tiene la práctica de la biopsia de parótida, de acuerdo a la técnica descrita por Ciffarelli y cols. (11) y b) Biopsia Pulmonar: se practicó a 4 de los pacientes que presentaban fibrosis pulmonar radiológica.

A todos los pacientes se les practicaron Rx. de tórax y manos, Cuadro Flemático, Velocidad de Sedimentación Globular, Glicemia, Nitrógeno Uréico, Factor Reumatoideo y en algunos casos Células L. E., Anticuerpos Antinucleares, Complemento Sérico, Inmuno-electroforesis de Proteínas y Electromiograma. Se practicó biopsia de nódulo subcutáneo en 8 pacientes, para completar el estudio de la Enfermedad Reumatoidea.

FGI @-58CG

De los 250 pacientes, 209 (84%), correspondían al sexo femenino y 41 (16%) al masculino. La edad osciló entre 18 y 73 años con un promedio de 40.2. La evolución de la Artritis Reumatoidea en el momento del estudio varió

entre 6 meses y 25 años. Con respecto a la clasificación, 211 (84.4%) eran Artritis Reumatoidea Clásica y 39 (15.6%) Definida.

5gNhg7 bWz a) Los síntomas encontrados fueron en su orden: Sequedad de boca en 37 pacientes (14.8%), sensación de cuerpo extraño ocular en 23 (9.2%), sequedad ocular en 16 (6.4%) e historia de inflamación recurrente de parótida en 14 (5.6%). b) Los signos de acuerdo a su frecuencia fueron: Disminución de la secreción lagrimal puesta de manifiesto por la Prueba de Schirmer positiva, en 138 casos (55.2%), presencia de Querato Conjuntivitis Filamentosa bilateral en 102 (40.8%), aumento del tamaño de las parótidas en el momento del examen en 7 (2.8%) y úlceras de la córnea en 5 (2%).

9hXcQudf ZW Se practicó Sialografía Parotídea a 103 pacientes. En los primeros 27 el estudio fué bilateral, con el objeto de analizar si había o no diferencia significativa de un lado al otro. Al analizar estos sialogramas no encontramos diferencias, razón por la cual seguimos practicando sialografía unilateral, ya sea derecha o izquierda. De los sialogramas practicados encontramos 80 (78%) anormales y 23 normales (22%).

Los cambios encontrados fueron: Dilatación e irregularidad del Conducto de Stenon y/o de los conductos secundarios (Figura 2) en el 72.5% de las Sialografías patológicas; sialectasias ya sea punteadas, cavitarias o destructivas en el 66.3% (Figuras 3, 4 y 5). En la mayoría de los casos estos cambios se encontraron combinados y en 5 casos se encontró falta de llenamiento de la glándula (Figura 6).

9hXc<lgc [W Practicamos una biopsia de glándula parótida y una de glándula lagrimal. Los cambios histológicos encontrados fueron: infiltrado linfocitario, atrofia de los acinos y presencia de islotes mioepiteliales (Figuras 7 y 8). De las 14 biopsias de paladar blando, solamente en 2 encontramos infiltrado linfoplasmocitario, en 3 no fué posible encontrar tejido glandular y en las otras 9 el estudio fué normal.

Se practicaron 4 biopsias de pulmón, a cielo abierto. Los hallazgos histológicos fueron presencia de fibrosis intersticial difusa en 3 casos y localizada en uno (Figura 9).



Figura 2.- Sialografía anormal. Dilatación e irregularidad del Conducto de Stenon y de los conductos secundarios.

9hXc=baibc [W Los cambios encontrados fueron: Factor Reumatoideo positivo en 215 casos (86%); células L. E. en 21 sobre un total de 78 practicadas; hipergammaglobulinemia en 18 de un total de 40, una de las pacientes con esta alteración presentó además Púrpura Hiperlobulinémica; complemento disminuido en 12 de 50 casos practicados; Anticuerpos Antinucleares positivos en 8 de 50 casos y serología positiva en 5 de 62 casos.

9hXc<YaUc [W Se presenta anemia normocítica normocrómica en 120 casos, el recuento leucocitario se encontró elevado en 15. No hallamos leucopenia en ninguno de los pacientes controlados.

Estudio Pulmonar. Se evidenció fibrosis pulmonar radiológica caracterizada por infiltrado difuso fibronodular en 38 casos. A cuatro de estos pacientes se les practicó biopsia pulmonar con los resultados ya analizados. Encontramos además 5 casos de derrame pleural unilateral y 2 de pleuritis.

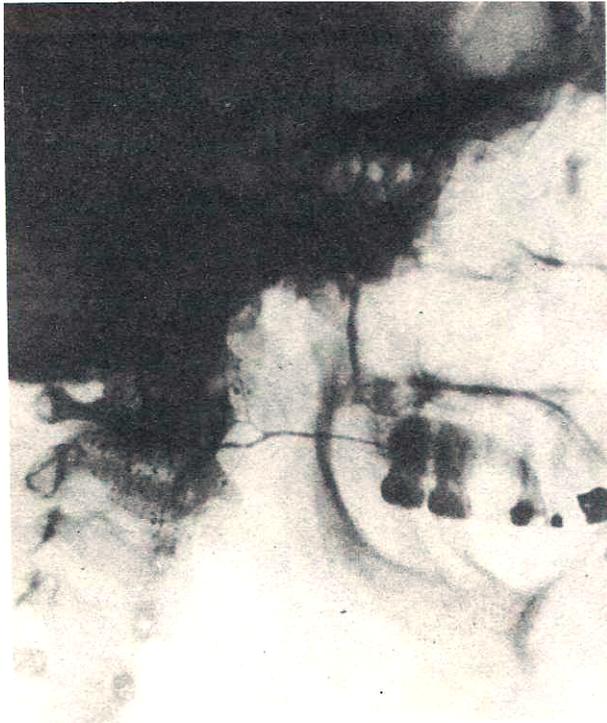


Figura 3 - Sialografía anormal. Presencia de sialectasias punteadas.



Figura 4 - Sialografía anormal. Presencia de sialectasias cavitarias.

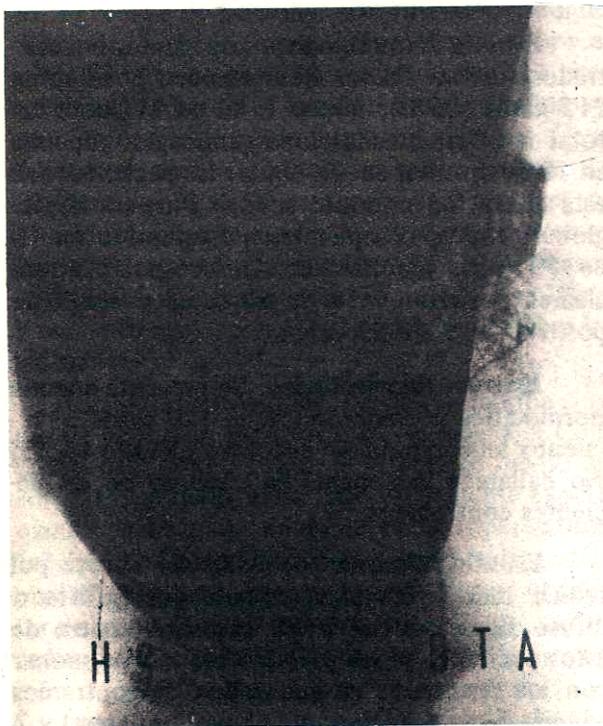


Figura 5 - Sialografía anormal. Presencia de sialectasias destructivas.



Figura 6 - Sialografía anormal. Falta de llenamiento de la glándula.

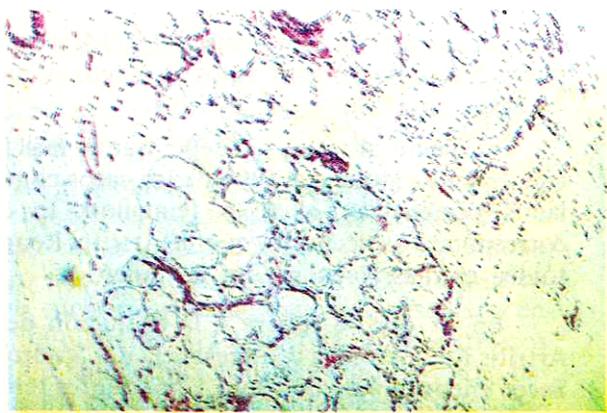


Figura 7 - Biopsia de Parótida. Coloración H. E. Infiltrado linfocitario. Atrofia acinar.

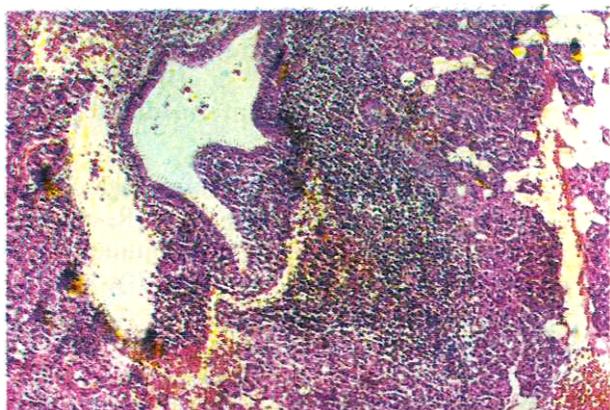


Figura 8 - Biopsia de glándula lagrimal. Coloración H. E. Infiltrado linfo-plasmocitario severo.

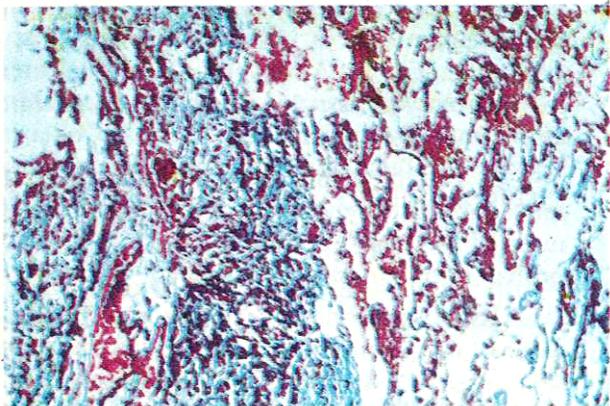


Figura 9 - Biopsia de pulmón. Coloración Tricrómica. Se observa zona azul que corresponde a la fibrosis.

Tabla 1 - Criterios de Clasificación del Síndrome de Sjögren.

CLASICO	PROBABLE
1.- Presencia de queratoconjuntivitis seca. 2.- Cambios histológicos característicos en glándulas salivares o lagrimales.	1.- Inflamación recurrente de glándulas salivares. 2.- Xerostomía. 3.- Enfermedad del Tejido Conectivo.
<i>Se requiere la presencia de uno de los criterios mencionados.</i>	<i>Se requiere la presencia de dos de los criterios mencionados.</i>

Los hallazgos más frecuentes fueron: Trastornos de reopolarización en 15 pacientes; hipertrofia de cavidades en 9; desviación del eje eléctrico en 6 y alteración del complejo QRS en 5.

Neuropatía periférica en 3 casos, puesta de manifiesto mediante electrocardiograma. Pancreatitis crónica en un caso.

De los 250 pacientes encontramos 115 (46%) que reunían los criterios propuestos por Shearn (10) para el diagnóstico de Síndrome de Sjögren (Tabla 1). De acuerdo a estos criterios, 81 de los casos (70.4%) correspondían a Sjögren Clásico y 34 (29.6%) a Probable.

Todos los casos pertenecían a pacientes con Artritis Seropositiva. De los 115 pacientes con Sjögren, 89 pertenecían al sexo femenino. La distribución por edad se presenta en la Tabla 2.

Tabla 2 - Distribución por edades.

S. Sjögren	D é c a d a s						Total
	2º	3º	4º	5º	6º	7º	
Clásico	3	15	25	18	7	13	81
Probable	-	7	10	11	6	-	34

Finalmente establecimos una correlación entre la presencia de Querato-Conjuntivitis Filamentosa y las alteraciones sialográficas. En 72 de los 80 casos que presentaban sialogramas patológicos se encontró Querato-Conjuntivitis Filamentosa, lo cual demuestra el paralelismo que existe entre las lesiones oculares y salivares.

8-67 GOB

Entre las manifestaciones viscerales de la Artritis Reumatoidea, el Síndrome de Sjögren, caracterizado por Xerostomía, Querato-Conjuntivitis Filamentosa y enfermedad del Tejido Conectivo; ocupa un lugar preponderante, motivo por el cual ha sido objeto de numerosas investigaciones y publicaciones (5, 9, 10, 12-14).

Su incidencia es muy variable, así el mismo Sjögren estima que uno de cada 2.000 pacientes con enfermedades oculares padece el Síndrome, Beetham en 1.935 encontró una incidencia de uno por cada 20.000 pacientes y Roeth uno en 620.

Estudios posteriores han puesto en evidencia que el Síndrome de Sjögren es frecuente y en la actualidad se puede considerar como un desorden común. Holm lo ha encontrado en el 2.6% de personas entre 60 y 94 años de edad (15).

En la Artritis Reumatoidea las estadísticas muestran frecuencias que oscilan del 4 al 70%, nosotros encontramos un 46%.

En relación con las manifestaciones clínicas nos llama la atención, su poca frecuencia. Al respecto podemos afirmar que el diagnóstico se hace fundamentalmente por los exámenes mencionados (Prueba de Schirmer, Biomicroscopia y Sialografía), en pacientes con Artritis Reumatoidea, Lupus Eritematoso Sistémico u otra enfermedad del Tejido Conectivo.

La mayoría de los estudios anotan sequedad de mucosas e historia de agrandamiento parotídeo como los síntomas más frecuentes, hallazgos que encontramos en el 14.8% y 5.6% respectivamente.

La edad de presentación del Sjögren es muy variable, sin embargo la mayoría de los investigadores está de acuerdo en que es más frecuente después de los 40 años y en muchos casos está

en relación con la menopausia (10, 14, 16). En nuestro estudio, encontramos el mayor número de casos en la 4a. y 5a. décadas.

Respecto al sexo, se acepta que es más frecuente en la mujer, el 80% de los casos controlados pertenecían al sexo femenino, lo cual corresponde al hecho de que la Artritis Reumatoidea es más frecuente en la mujer.

En lo que se refiere a la evolución de la Artritis Reumatoidea y la presencia del Síndrome Seco, encontramos que sólo 12 pacientes tenían una evolución menor de 1 año y que la mayoría tenía entre 10 y 15 años de haberse iniciado la Artritis.

Las lesiones parotídeas y oculares fueron más acentuadas cuando la evolución de la Artritis era mayor y más severo su cuadro clínico. Así la falta de llenamiento de la glándula la encontramos en pacientes con enfermedad severa y de larga evolución.

Con relación al estudio inmunológico, Shearn (10) encontró 73% de Factor Reumatoideo positivo, 56% de hipergammaglobulinemia, 48% de Anticuerpos Antinucleares y 17% de células L. E. Otros autores (14, 17-22), presentan porcentajes variables de Anticuerpos Antinucleares positivos; al mismo tiempo se han descrito Anticuerpos contra diferentes tejidos: tiroides, riñón, bazo, testículos, hígado, glándula lagrimal y parótida.

En nuestro estudio, el cambio más frecuente fué el Factor Reumatoideo positivo, debido muy probablemente a la Artritis Reumatoidea; las células L. E., los Anticuerpos Antinucleares y los cambios en las globulinas los encontramos con menos frecuencia.

El Complemento Sérico disminuido no es un hallazgo frecuente en la Artritis Reumatoidea ni en el Sjögren (10, 23), lo cual pudimos comprobar en el presente trabajo.

Las alteraciones de las Proteínas Plasmáticas en el Sjögren son similares a las que se presentan en la Artritis Reumatoidea, siendo la hipergammaglobulinemia el cambio más frecuente (1, 24). Algunos de estos pacientes pueden desarrollar púrpura hiperglobulinémica como el caso analizado en nuestra casuística.

La Serología positiva es otro hallazgo infrecuente tanto en la Artritis Reumatoidea como en el Sjögren, datos que están de acuerdo con los encontrados por nosotros.

En el estudio Cardiovascular, la pericarditis es probablemente la lesión más común en el Sjögren como lo anota Shearn (10), el derrame es raro y lo mismo la miocarditis. Hollingsworth (1) no encontró alteraciones cardiovasculares en su estudio. En nuestra casuística no encontramos casos de pericarditis ni de miocarditis y sólo hallamos los cambios electrocardiográficos ya analizados, que se pueden interpretar como inespecíficos.

En relación con el compromiso Pleuropulmonar, se han descrito entre otros, los siguientes hallazgos: pleuresía con o sin derrame, fibrosis intersticial difusa, colapso pulmonar, bronconeumonía y bronquitis crónica (10, 12, 14, 25). La incidencia de estas lesiones es muy variable. Todos los casos de fibrosis hallados en nuestra casuística correspondían a pacientes con Artritis Reumatoidea de una evolución mayor de 5 años y se considera que la lesión pleuropulmonar no constituye una manifestación precoz ni de la Enfermedad Reumatoidea ni del Sjögren.

Respecto al compromiso Gastrointestinal se han descrito los siguientes cambios: disfagia, atrofia de la mucosa gástrica con modificaciones en su secreción, pancreatitis crónica y hepatitis crónica activa (5, 10, 12, 26-30). En nuestro trabajo no hicimos estudio específico del tracto gastrointestinal; encontramos sí, un caso de pancreatitis crónica.

Desde el punto de vista neurológico, se han informado casos de parálisis de pares craneanos y neuropatía periférica (31, 32) debida probablemente a vasculitis. En nuestro estudio encontramos 3 casos con neuropatía periférica.

La Sialografía Parotídea (33-41) fué introducida por Carlsten en 1.926 y desde entonces ha sufrido diferentes modificaciones. Está indicada en la mayoría de los tipos de patología parotídea y ha demostrado ser de gran utilidad en el diagnóstico del Sjögren ya que en la mayoría de los casos se encuentran cambios aún en períodos precoces.

Las alteraciones que se presentan son como ya hemos analizado, dilatación o irregularidad del Stenon y/o de los conductos secundarios, sialectasias (punteadas, cavitarias o destructivas) y en los casos severos falta de llenamiento de la glándula.

Según Rubin y Holt (42) las sialectasias punteadas ocurren porque inicialmente hay disminución de la luz de los conductos terminales, los acinos continúan secretando saliva lo cual lleva a retención y dilatación. Posteriormente las células ductales presentan proliferación nuclear, pseudoestratificación y aumento en los elementos mioepiteliales e irregularidad de los conductos con ectasia progresiva (sialectasias cavitarias y destructivas) e infiltrado linfocitario que distorsiona la arquitectura glandular y más tarde viene la atrofia y la fibrosis.

En nuestro estudio, nos llama la atención el alto porcentaje de Sialogramas patológicos encontrados (71%), lo cual constituye un dato de gran valor para el diagnóstico del Sjögren.

Los cambios histológicos (5, 10, 14, 43-47) constituyen un dato de positivo valor en el diagnóstico del Síndrome de Sjögren, sin embargo la dificultad para practicar tanto la biopsia de glándula lagrimal como parotídea, por las secuelas que deja este procedimiento (fístulas, parálisis facial, etc.) limita enormemente su práctica, Cifarelli y cols. (11) han utilizado la biopsia de las glándulas salivares accesorias del paladar blando, técnica que empleamos en varios de nuestros pacientes. Sin embargo los hallazgos histológicos a este nivel no son constantes y el estudio casi siempre es normal. En nuestro trabajo, solamente en 2 de las 14 biopsias practicadas de paladar blando obtuvimos datos compatibles con el diagnóstico. Los mismos autores sobre un total de 15 biopsias palatinas no encontraron cambios en ninguna.

De los diferentes hallazgos histológicos, la presencia de islotes mioepiteliales, considerado como el más característico, fue encontrado en uno de nuestros pacientes.

Las alteraciones de la córnea y de la conjuntiva, no tiene una explicación satisfactoria y para varios autores (48-50) la disminución de la secreción lagrimal no constituye el factor esencial en la génesis de estos cambios, ya que en

muchos casos con disminución importante de las lágrimas no han encontrado cambios corneales ni conjuntivales. Actualmente se acepta que estos cambios se deben a la enfermedad en sí.

RESUMEN

Se presenta el análisis de 250 pacientes con Artritis Reumatoidea en relación con la frecuencia, características clínicas, oftalmológicas y radiológicas del Síndrome de Sjögren.

En primer lugar se practicó estudio clínico y paraclínico con el fin de clasificar la Artritis Reumatoidea, luego exámen oftalmológico, sialografía parotídea y finalmente biopsia de parótida, glándula lagrimal o de paladar blando.

Encontramos 115 casos con Síndrome de Sjögren de los cuales 81 correspondían a Clásico y 34 a Probable.

Observamos que el exámen oftalmológico y la sialografía parotídea son métodos de gran valor y utilidad en el estudio de los pacientes con Artritis Reumatoidea.

Es importante recalcar la poca frecuencia de sintomatología clínica, razón por la cual nos permitimos recomendar la práctica de las pruebas mencionadas para el estudio del Síndrome de Sjögren.

El Síndrome de Sjögren fué más frecuente en los casos severos de Artritis Reumatoidea con evolución mayor de 5 años. Anotamos como dato de importancia la estrecha relación entre los cambios oftalmológicos y sialográficos, siendo la sialografía parotídea un método inocuo y sin complicaciones.

SUMMARY

The analysis of 250 patients with Rheumatoid Arthritis in relation with the frequency of Sjögren's syndrome, its clinical, ophthalmological and radiological characteristics is presented.

The study was conducted first to classify the Rheumatoid Arthritis; then to determine the presence of Sjögren's syndrome it has been recurred to ophthalmological study, parotid sialography and in some cases parotid gland, lacrimal gland or soft palate biopsies, finding 115 cases

with this syndrome, 81 classical and 34 probable.

It has been observed that the ophthalmological examination and parotid sialography are of great value and usefulness to the study of patients with Rheumatoid Arthritis.

Due to the low frequency of clinical symptomatology, we recommend for the study of Sjögren's syndrome the practice of the above mentioned tests.

The Sjögren's syndrome was more frequent in the severe cases of Rheumatoid Arthritis with an evolution longer than five years. We note as important data the strong relation between sialographs and ophthalmological changes; the parotid sialography being an innocuous method and without further complications.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Hollingsworth, J. W.: Local and systemic complications of Rheumatoid Arthritis. Philadelphia - London - Toronto, Saunders Company, 1968.
- 2.- Sokoloff, L.: The pathology of Rheumatoid Arthritis and Allied Disorders. Chapt. 20: 309-330. Hollander J. L. and McCarty D. J. Arthritis and Allied Conditions. Philadelphia. Lea and Febiger. 8th Ed. 1974.
- 3.- De Séze, S. et Ryckwaert, A.: Polyarthrite Chronique Evolutive. Maladies des Os et des Articulations. 2: 657-726. Editions Médicales. Flammarion. Paris, 1960.
- 4.- Shulman, L.: Artritis Reumatoide. Cap. 386: 2172-2178. Harrison. Medicina Interna. México. La Prensa Médica Mexicana. 4a. Ed. 1973.
- 5.- Escande, J. P.: Syndrome de Gougerot-Sjögren. L'Expansion Scientifique Française. Paris, 1970.
- 6.- Sjögren, H.: Zur Kenntnis der keratoconjunctivitis sicca (Keratitis Filiformis bei Hypofunktion der Tranendrüsen). Acta Ophthal. (Suppl. 2) 11: 1-151, 1933.
- 7.- Sjögren, H.: Zur Kenntnis der Keratoconjunctivitis sicca II. Allgemeine Symptomatologie und atologie. Acta Ophthal. 13: 1-39, 1935.
- 8.- Sjögren, H.: Zur Kenntnis der Keratoconjunctivitis sicca III. Mikroskopische Veran de runger der Nasendrnsen. Acta Ophthal. 13: 40-45, 1935.
- 9.- McEwen, C.: The diagnosis and differential diagnosis of Rheumatoid Arthritis. Chapt. 20: 403-418. Hollander, J. L. and McCarty, D. J. Arthritis and Allied Conditions. Philadelphia. Lea and Febiger. 8th Ed. 1974.
- 10.- Shearn, M. A.: Sjögren's Syndrome. Philadelphia - London Toronto. Saunders Company, 1971.

- 11.- Cifarelli, P. S., Bennett, J. M. and Zaino, E. C.: Sjögren's Syndrome. A case report with an additional diagnosis aid. *Arch. Int. Med.* 117:419, 1966.
- 12.- Shearn, M.: Sjögren's Syndrome. *Seminars in Arthritis and Rheumatism.* 11: 165-190, 1972.
- 13.- Sjögren, H.: Further studies of keratoconjunctivitis sicca. *Acta Ophthalmol.* 15: 519-527, 1957.
- 14.- Bloch, K. J., Buchanan, W. W., Wohl, M. J. and Bunim, J. J.: Sjögren Syndrome. A clinical pathological, serological study of 62 cases. *Medicine* 44: 187-231, 1965.
- 15.- Holm, S.: Keratoconjunctivitis sicca and the sicca syndrome. *Acta Ophthalmol.* 33: 1, 1949.
- 16.- Henderson, J. W.: Keratoconjunctivitis sicca. A review with a survey of 121 additional cases. *Amer. J. Ophthalmol.* 33: 197-223, 1950.
- 17.- Beck, J. S., Anderson, J. R. and Bloch, K. J. Antinuclear and precipitating auto-antibodies in Sjögren's Syndrome. *Ann. Rheum. Dis.* 24: 16-22, 1965.
- 18.- Bloch, K. J. et al.: Sjögren's Syndrome. Serologic reactions in patients with Sjögren's Syndrome with and without Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheum.* 3: 287, 1960.
- 19.- Denko, C. H.: Antibodies in the sicca syndrome (Sjögren's Syndrome). *Arthritis Rheum.* 8: 970, 1965.
- 20.- Macsween; R. N. et al.: Occurrence of antibody to salivary duct epithelium in Sjögren's disease, Rheumatoid Arthritis and other arthritides. A clinical and laboratory study. *Ann. Rheum. Dis.* 26: 402, 1967.
- 21.- Anderson, J. R., Gray, K. G., Beck, J. S., and Kinnert, W. F.: Precipitating auto-antibodies in Sjögren's disease. *Lancet* 2: 456, 1961.
- 22.- Bunim, J. J. et al.: Clinical, pathologic and serologic studies in Sjögren's Syndrome. *Ann. Intern. Med.* 61: 509, 1964.
- 23.- Talal, N. et al.: Renal tubular acidosis, glomerulonephritis and immunologic factors in Sjögren's Syndrome. *Arthritis Rheum.* 11: 774-786, 1968.
- 24.- Bloch, K. J. and Bunim, J. J.: Sjögren's Syndrome and its relation to connective tissue disease. *J. Chron. Dis.* 16: 915, 1963.
- 25.- Alarcón, D. et al.: Pleuropulmonary manifestations associated with Sjögren's Syndrome. *Arthritis Rheum.* 8: 427, 1965.
- 26.- Cardell, B. and Gurling, K. L.: Observations on the pathology of Sjögren's Syndrome. *J. Path. Bact.* 68: 137-146, 1954.
- 27.- Fenster, L. F., Buchanan, W. and Laster, L.: Studies of Pancreatic function in Sjögren's Syndrome. *Ann. Int. Med.* 61: 498-508, 1964.
- 28.- Allington, H. V.: Dryness of the mouth. *Arch. Derm. Syph.* 62: 829-850, 1950.
- 29.- Krook, H.: Liver cirrhosis in patients with Lupus Erythematosus like syndrome. *Acta Med. Scand.* 169: 713-726, 1961.
- 30.- Buchanan, W. W. et al.: Gastric studies in Sjögren's Syndrome. *Gut* 7: 351, 1966.
- 31.- Attwood, W. and Poser, C. M.: Neurologic complications of Sjögren's Syndrome. *Neurology* 11: 1034-1041, 1961.
- 32.- Denko, C. H. and Bergenstal, D. M.: The Sicca Syndrome (Sjögren's Syndrome). *Amer. J. Clin. Path.* 51: 631-637, 1969.
- 33.- Porter, H. H.: Sialograms of parotid gland. *Southern Med. J.* 58: 896, 1965.
- 34.- Drevattne, I. and Stiris, G.: Sialography by means of a polyethylene and water soluble contrast medium. *The Brit. J. of Radiology* 37: 317, 1964.
- 35.- Feldman, M. I. Image intensification fluorosialography. *Oral Surg.* 19: 328, 1965.
- 36.- Gisenbaud, L.: The role of sialography in the diagnosis and therapy of chronic obstructive sialadenitis. *Oral Surgery, Oral Medicine and Oral Pathology* 16: 1181, 1963.
- 37.- Mehmke, S.: Sialography and its significance in differential diagnosis. *Deutsch Med. Wschr.* 90: 270, 1965.
- 38.- Park, W. P. and Mason, D. K.: Hydrostatic sialography. *Radiology* 86: 116, 1966.
- 39.- Cis, C. et al.: Possibilities and limits of sialographic finding in pathology of the salivary glands. *Arch. Ital. Otol.* 75: 741-768, 1964.
- 40.- Adolph, H.: Complications following sialography of the parotid gland. *Deutsch Stomatologic* 16: 175-180, 1966
- 41.- Blatt, L. M.: On sialectasis and benign lymphosialadenopathy (the pyogenic parotitis, Gougerot - Sjögren's Syndrome, Mikuliez's disease complex). A ten years study *Laryngoscope* 74: 1684-1746, 1964.
- 42.- Rubin, P. and Holt, J. F.: Secretory sialography in disease of the major salivary glands. *Amer. J. Roentgen.* 77: 575-598, 1957.
- 43.- Vanselow, N. A et al.: A clinical study of Sjögren's Syndrome. *Ann. Intern. Med.* 58: 125, 1963.
- 44.- Talal, N.: Sjögren's Syndrome. *Bull. Rheum. Dis.* 16: 404, 1966.
- 45.- Sjögren's Syndrome. *Primer on the Rheumatic Diseases.* Supplement to JAMA 224: 721-722, 1973.
- 46.- Heaton, J. M.: Sjögren's Syndrome and Systemic Lupus Erythematosus. *Brit. Med. J.* 1: 466, 1959.
- 47.- Talal, N. and Bunim, J.: The development of lymphoma and pseudolymphoma in Sjögren's Syndrome. XIth International Congress of Rheumatology. Mar del Plata. 1965.
- 48.- Gifford, S. R., Punttenney, I. and Bellows, J.: Keratoconjunctivitis sicca. *Arch. Ophthalmol.* 30: 207-216, 1943.
- 49.- Henderson, J. W. and Prough, W. A.: Influence of age and sex on flow of tears. *Arch. Ophthalmol.* 43: 224-231, 1950.
- 50.- Holm, S.: Keratoconjunctivitis sicca and the sicca syndrome. *Acta Ophthalmol. (Suppl.)* 33: 1-230, 1949.