

**Metodología no invasiva en reemplazo de la biopsia quirúrgica de
glándulas salivales menores para el diagnóstico del Síndrome de
Sjögren**

Tesis de doctorado

Doctor Jorge Alberto Gregoris

Director: Prof. Adj. Dr. Fernando N. Feijóo

**Doctorado de consolidación- 2003
Facultad de Ciencias Médicas
Universidad Nacional de Rosario**

Título

Metodología no invasiva en reemplazo de la biopsia quirúrgica de glándulas salivales menores para el diagnóstico del Síndrome de Sjögren.

Autor

Médico Jorge Alberto Gregoris

Director

Dr. Fernando Narciso Feijóo

Lugar de trabajo

**Cátedra de Dermatología. Facultad de Ciencias Médicas. Universidad Nacional de Rosario
Hospital Provincial del Centenario**

Consultores

**Profesor Dr. Simón Palatnik. Profesor asociado de Reumatología
Dr. Ariel Naves. Médico Anatómo Patólogo**

Aval Científico

**Profesor Dr. Bernardo Nudemberg. Profesor titular de la cátedra de Dermatología
Facultad de Ciencias Médicas. Universidad Nacional de Rosario.**

Año de presentación: 2004

1. Resumen

El síndrome de Sjögren es una entidad caracterizada por presentar xerostomía, xeroftalmia y generalmente tumefacción de las glándulas parótidas y las otras glándulas salivales mayores. Todo esto se produce debido a una infiltración de tipo linfoplasmocitaria que ocurre por variadas causas en estas glándulas y en el resto de las glándulas de secreción externa, razón por la cual se lo suele denominar también Exocrinopatía autoinmune.

El síndrome de Sjögren puede ser primario o secundario

Se denomina primario cuando se trata de una entidad autónoma, pura, con características que permiten diagnosticarlo por si mismo sin que existan modificaciones infligidas por otra u otras patologías que puedan estar asociadas, mientras que el secundario es el que se asocia a otras enfermedades autoinmunes como Artritis Reumatoidea, Lupus Eritematoso Sistémico, Esclerodermia, etc.

El diagnóstico de esta entidad se efectúa habitualmente por criterios que aún no están totalmente unificados pero que pueden clasificarse en:

Clínicos

Inmunológicos

Histopatológicos

Clínicos:

Son los enumerados: la xerostomía, la xeroftalmia y la tumefacción de glándulas salivales mayores.

Inmunológicos:

El síndrome de Sjögren está asociado a numerosos anticuerpos de histocompatibilidad, pero los que lo caracterizan son aquellos que están dirigidos contra el epitelio de los conductos salivales y que son SSA (Anti-

Ro), SSB (Anti-La) y Anti Sm.

Histopatológicos:

Los criterios histopatológicos son los que se obtienen por la biopsia de conjuntiva, la biopsia de glándulas salivales menores de Troy, Daniels y Greenspan y la citología de impresión conjuntival.

Hemos pensado que se puede incluir a la citología por impresión bucal como un nuevo método diagnóstico que puede reemplazar a la biopsia de glándulas salivales menores.

Hemos efectuado dicha citología por impresión bucal a pacientes que presentaban un síndrome de Sjögren confirmado utilizando láminas de Acetato de celulosa, fijadas en alcohol absoluto y los resultados los hemos correlacionado con los scores de las biopsias de glándulas salivales menores. También hemos efectuado el mismo estudio a pacientes con xerostomía por otras causas y hemos controlado los resultados realizando la práctica a sujetos sanos que no presentaban xerostomía.

Se han observado criterios de exclusión y de inclusión y se han analizado variables socioeconómicas, grupos etarios, sexo, hábitos y antecedentes patológicos personales y familiares.

Hemos correlacionado los datos obtenidos y se han analizado por métodos estadísticos las comparaciones de los porcentajes.

Debido a las características del estudio solo pudimos contar con una muestra intencional ya que no ha sido factible realizar una muestra probabilística.

Luego de correlacionar los datos obtenidos se ha concluido que la citología por impresión bucal es un método útil para reemplazar a la biopsia de glándulas salivales menores en el diagnóstico del síndrome de Sjögren.

2. Introducción

2.a Aspectos generales del tema

El síndrome de Sjögren es una entidad caracterizada por síntomas y signos cardinales: xeroftalmia, xerostomía y tumefacción parotídea provocadas todas por una infiltración linfoplasmocitaria de glándulas lagrimales y salivares (mayores y menores). Además de la afectación de estas glándulas, el proceso se extiende a las demás glándulas de secreción externa. Tiene enormes implicancias inmunológicas, razón por la cual, se denomina también a este proceso, Exocrinopatía autoinmune (01) o Eitelitis autoinmune (02)

Todo lo anterior puede ir acompañado de artralgias y síndrome de Raynaud y se han comunicado numerosos casos en los cuales la xerostomía y xeroftalmia estaban asociados a procesos de artritis crónica (03) y otras enfermedades del tejido conectivo.

2.a.a Historia

En 1882 y 1925 fueron descriptos los primeros casos de pacientes con xerostomía, xeroftalmia y artritis crónica (04). En 1882 Mikulicz comunica un caso de agrandamiento bilateral de las glándulas parótidas y lagrimales, las cuales presentaban un infiltrado de células redondas. Este cuadro fue descripto muchos años después, en 1925, por Gougerot hasta que finalmente Heinrich Sjögren, Oftalmólogo Sueco, en 1933, publica los hallazgos clínicos de la entidad que hoy lleva su nombre (05). En Francia se lo denomina síndrome de Gougerot-Houwer-Sjögren, teniendo en cuenta el artículo de Gougerot de 1925 y en segundo lugar por haber sido Houwer quien llamó la atención sobre una de sus asociaciones mas frecuentes, como la poliartritis(06). Existen otras publicaciones anteriores donde ya se describía el proceso; una de ellas es la de Fuchs(07, 08) en 1919, quien asociaba las dos manifestaciones mas frecuentes de esta entidad como son la

queratoconjuntivitis seca y la xerostomía. La otra publicación es la de Bonnet Roy(09) y Connet, citada por el propio Gougerot y previa a la suya, con un estudio patológico del caso (10). En 1953 Morgan y Castleman demostraron claramente que los cambios histológicos que presentaban los enfermos descritos por Sjögren eran idénticos a los que mostraban los enfermos con enfermedad de Mikulicz, por lo tanto llegaron a la conclusión que el síndrome de Sjögren y la enfermedad de Mikulicz son una misma entidad. La historia de la enfermedad ha permitido que se acuñen distintos términos para denominarla, pero algunos como síndrome seco o exocrinopatía autoinmune hacen referencia a aspectos parciales de la enfermedad, mientras que el de síndrome de Sjögren incluye también la enorme constelación de manifestaciones sistémicas(11)

2.a.b Epidemiología

El síndrome de Sjögren es ampliamente predominante en el sexo femenino, siendo esta relación de 9 a 1, con una incidencia máxima entre la 5^o y 7^o décadas de la vida. No se ha demostrado, pero existen algunos datos estadísticos que podrían indicar cierta tendencia familiar. La frecuencia entre los pacientes oftalmológicos es de 1 cada 2000 y se ha descrito su aparición luego de algunos traumatismos. En grupos de autoayuda que existen en la ciudad de Rosario y de la que formamos parte como médicos asesores no se han podido confirmar estos datos; sí la altísima proporción de mujeres afectadas. Han sido descritos factores hormonales o exógenos que podrían actuar en el inicio de la enfermedad y también factores virales que serán descritos a propósito de la etiopatogenia.

2.a.c Clasificación

Se lo puede clasificar según se manifieste solo o acompañando a otras enfermedades autoinmunes en:

Primario: cuando no existen otras enfermedades del tejido conectivo.

Secundario: cuando se asocia a colagenopatías.

2.a.d Etiopatogenia

La etiopatogenia del síndrome de Sjögren es desconocida, pero se ha encontrado cierta relación con factores genéticos, inmunológicos, no inmunológicos, virales y hormonales.

Los factores genéticos están relacionados con la actividad que ejercen ciertos genes específicos; los estudios genéticos han demostrado que el 50% de los pacientes con Síndrome de Sjögren tienen el fenotipo HLA-B8 y más del 90% primario o secundario poseen el HLA-DRW52. Entre el 85 y 90% poseen el fenotipo HLA-DR2 o HLA-DR3. Se ha demostrado una estrecha relación entre los títulos de anticuerpos Anti-Ro (SSA) y el locus HLA-DQ. La expresión excesiva y aberrante de productos genéticos de la clase II del sistema mayor de histocompatibilidad en la superficie del epitelio de las glándulas salivales puede promover una respuesta inmune inapropiada contra estas glándulas. También existe una sorprendente relación entre el síndrome de Sjögren y algunos aloantígenos hereditarios de los linfocitos B. Se han encontrado datos compatibles con alteraciones de la inmunidad humoral, y la activación de los linfocitos B parece ser la clave patogénica de la entidad. La producción de inmunoglobulinas por los linfocitos B da lugar a la producción de autoanticuerpos y a la formación de inmunocomplejos circulantes.

En las glándulas afectadas se han observado depósitos de inmunoglobulinas así como una mayor síntesis de factor reumatoideo. Las alteraciones de la inmunidad celular pueden hacer que proliferen los linfocitos B en el tejido

glandular, mientras que en los infiltrados linfocitos predominan las células T cooperadoras activadas.

Las células Natural Killer no se observan en las glándulas salivales afectadas y tampoco se encuentran en la sangre periférica de estos pacientes; a partir de estos conocimientos se ha sugerido y luego establecido que estas alteraciones pueden desarrollar un Linfoma de células B a partir de una proliferación benigna policlonal en pacientes con síndrome de Sjögren.

Los factores inmunológicos (12) permiten establecer que mientras más graves son las alteraciones de la inmunoregulación, mayores son las manifestaciones clínicas de la entidad. Con relación a esto se sabe que las células epiteliales de los conductos de las glándulas salivales son presentadoras de antígenos debido a que expresan en su superficie HLA II (Antígeno Leucocitario Humano tipo II).

Los infiltrados son de Linfocitos T CD4+ y presentan un reducido infiltrado CD8; no existen células NK o Macrófagos.

Existe una alta producción de interleuquinas y lo que es característico del síndrome es la presencia de múltiples autoanticuerpos como factor reumatoideo circulante, FAN positivo y esencialmente (SSA) anti Ro, (SSB) anti La y RNI que se consideran de alta especificidad para el diagnóstico del síndrome de Sjögren. Estos anticuerpos están dirigidos contra el epitelio de los conductos de las glándulas salivales y lagrimales (13). Se sintetizan grandes cantidades de IgA (14) y en las lesiones tisulares se observan linfocitos T y B. La Beta 2 globulina, que es un componente de la membrana del linfocito, desempeña un papel inmunológico muy importante y está aumentada en el suero y la saliva de los enfermos. Un probable desequilibrio entre las células helper y supresoras mas la activación policlonal de las células Beta sería la respuesta a la agresión que sufre el epitelio glandular.

Los factores etiopatogénicos no inmunológicos son de tipo neurogénicos y la explicación de esto se obtiene de las comunicaciones que se han efectuado

sobre hipolagración en pacientes diabéticos debido a alteraciones de la inervación. Administrando a estos pacientes pilocarpina se produce una importante mejoría del cuadro. (15, 16)

Entre los factores virales sabemos que numerosos virus han sido implicados en la patogenia del síndrome de Sjögren. El virus de Epstein Barr ha sido aislado de las glándulas salivales, pero debido a que su presencia es habitual, no se ha podido establecer su verdadero rol patogénico. Lo mismo ha ocurrido con citomegalovirus, virus del herpes simple humano y otros; lo que ha generado una expectativa sobre la posibilidad de establecer una relación etiopatogénica es el hallazgo del virus de la hepatitis C. (17, 18, 19, 20, 21)

Microscópicamente se observa un infiltrado linfoplasmocitario de las glándulas salivales, lagrimales y glándulas exócrinas de tracto respiratorio, gastrointestinal y vaginal. Cuando se comprometen órganos como pulmón o riñón, los infiltrados son pleomórficos, más primitivos, sugiriendo malignidad tipo linfoma o pseudolinfoma y esto puede estar determinado por la disminución de las células Natural Killer. (22, 23, 24, 25, 26, 27)

Como se ha dicho anteriormente, se acepta actualmente que el síndrome de Sjögren puede dividirse en dos grandes grupos, a saber:

El primario, cuando no existe ninguna enfermedad del tejido conectivo y por lo tanto se presenta como entidad única.

El secundario cuando se asocia a otras enfermedades autoinmunes, por ejemplo con enfermedad de Raynaud y vasculitis, con artritis reumatoidea con la cual establece la asociación mas frecuente alcanzando hasta el 30 % de los casos, con lupus eritematoso sistémico, con esclerodermia sistémica progresiva, polimiositis y con anemias hemolíticas autoinmunes. (28)

Cuando el síndrome de Sjögren se presenta como entidad única puede dar manifestaciones broncopulmonares, neurológicas, gastrointestinales, renales, genitales y afectación de piel y mucosas. Según la relación existente entre la inmunoregulación y la entidad, puede desarrollar neoplasias

malignas linfoproliferativas(29) y/o asociarse a hipergammaglobulinemia monoclonal IgG. (30, 31, 32)

2.a.e Manifestaciones clínicas

El síndrome de Sjögren afecta a múltiples órganos y sistemas de modo que es necesario un cierto ordenamiento de estas manifestaciones. Siguiendo a Oxholm (33) la clasificación propuesta de las manifestaciones clínicas es la siguiente:

a- Glándulas de secreción externa de superficie

a.1 Glándulas salivales mayores y menores

a.2 Glándulas de secreción externa gastrointestinales

a.3 Glándulas sudoríparas de la piel

a.4 Glándulas de las vías respiratorias

a.5 Glándulas de secreción externa de vagina

a.6 Glándulas lagrimales y otras estructuras del aparato de la visión

b- Afectación no glandular, con compromiso vascular inflamatorio

b.1 Piel y mucosas

b.2 Músculos y articulaciones

b.3 Serosas

b.4 Sistema nervioso central

b.5 Sistema nervioso periférico

c Vascular no inflamatorio

c.1 Síndrome de Raynaud

d Organos internos

d.1 Pulmones

d.2 Páncreas

d.3 Aparato gastrointestinal bajo

d.4 Riñones

d.5 Aparato hepatobiliar

e Afectación de Linfocitos B monoclonales

e.1 Pseudolinfomas

e.2 Linfomas

f Manifestaciones inducidas por mediadores

f.1 Citopenias hematológicas

f..2 Fatiga- Fiebre

g Afectación del sistema endócrino por mecanismos autoinmunes

g.1 Tiroiditis autoinmune de Hashimoto

Queratoconjuntivitis seca: la manifestación más frecuente del síndrome de Sjögren es el ojo seco que incomoda excesivamente al paciente y motiva la consulta con el Oftalmólogo que generalmente es el primer especialista que toma contacto con este tipo de enfermos; la signosintomatología es la de una irritación permanente, fotofobia, o sensibilidad a irritantes externos; puede existir también enrojecimiento, visión borrosa, vasodilatación conjuntival, pérdida de la apariencia húmeda, falta del menisco lagrimal y observación de filamentos. La etiología del ojo seco puede deberse a alteraciones de la película lagrimal, daño en la función barrera o epiteliopatía primaria. La queratoconjuntivitis seca es la consecuencia de la destrucción inmunológica de las glándulas lagrimales mayores, que produce una disminución de la capa acuosa de las lágrimas sobre la superficie epitelial. Es necesario recordar que las lágrimas se encuentran constituidas por tres capas; una capa exterior, la cual es de características lipídicas y que está producida por las glándulas de Meibomio; una capa media de características acuosas producida por las glándulas lagrimales y una capa interna producida por las

células globulosas de la conjuntiva.

En el síndrome de Sjögren se produce una disminución de la capa acuosa y esto conlleva sequedad y predisposición a las infecciones. Además de lo descrito las lágrimas contienen:

- 1- Factor de crecimiento epidérmico y de fibroblastos**
- 2- Lisozima**
- 3- Lactoferrina**
- 4- Inmunoglobulinas, especialmente IgA y muy poca cantidad de IgG**
- 5- Componentes del complemento como C3 y C4**

Existen algunas pruebas destinadas a poner de manifiesto la falta de secreción lagrimal, las cuales son utilizadas por los especialistas rutinariamente y que se describirán a continuación. (34, 35, 37, 38, 39, 40)

El test de Schirmer utiliza un papel de filtro de 3 X 0.5 cm con el extremo doblado que se introduce en el fondo conjuntival inferior. Luego de 5 minutos se lee la longitud que ha sido humedecida por las lágrimas; lo normal es 10 milímetros. (41, 42)

El test de Rosa de Bengala utiliza este colorante al 1 % para teñir las zonas de epitelio desvitalizadas; normalmente el ojo no se colorea, pero en aquellos lugares donde el epitelio está desvitalizado lo hace con mayor o menor intensidad. Esto se mide con un score a partir de la escala de Van Bijsterveld que da un puntaje de 0 a 9 dependiendo de que parte de la conjuntiva y la córnea fijan el colorante. El grado 4 es el límite entre lo normal y lo patológico.

El test de la Fluoresceína tiñe las zonas donde el epitelio se encuentra dañado o ausente.

También se puede medir el tiempo de ruptura de la película precorneal. Esto se realiza con Biomicroscopía y consiste en teñir el ojo con Fluoresceína para luego indicarle al paciente que no parpadee, observando en cuanto tiempo se rompe esta película; lo normal es que lo haga en más de 20 segundos. En el síndrome de Sjögren se rompe en mucho menos tiempo. (43, 44, 45)

El método más importante para la determinación del ojo seco es la citología de impresión ocular que puede reemplazar a la biopsia conjuntival, la cual es traumática para el paciente y no fácil de realizar. La técnica es simple y puede presentar innumerables ventajas. (46)

El método fue descrito originariamente para el estudio de pacientes con conjuntivitis, aunque posteriormente se utilizó para los primeros casos de queratoconjuntivitis seca y también para los pacientes portadores de penfigoide cicatrizal.(47, 48, 49, 50, 51)

Se deben tener en cuenta las causas posibles de ojo seco y recordar que no todos los pacientes que presenten xeroftalmia tendrán un síndrome de Sjögren. Algunos medicamentos, la diabetes, la senilidad y la presencia de algunos tumores serán considerados ante este motivo de consulta.

Las complicaciones frecuentes de la hipolagrificación son las infecciones recurrentes, la formación de simblefaron que es la unión con bridas y sinequias de ambas conjuntivas o el anquiblefaron que consiste en la unión de ambos párpados. Algo menos frecuente y más serio es la producción de pannus. Normalmente la córnea es avascular; en el pannus la misma se ve invadida por un plexo vascular que avanza desde los costados hasta producir amaurosis. Finalmente la complicación más temida es la ulceración corneal con perforación o no. En general esta descripción de las posibles complicaciones es más frecuente en el penfigoide cicatrizal, pero se puede observar en la queratoconjuntivitis seca.

En el examen clínico del ojo seco suele encontrarse hipertrofia de las glándulas lagrimales; en este caso se deberán considerar los diagnósticos diferenciales de las mismas, como tumores que en general producen hipertrofia unilateral, sarcoidosis, algunas virosis o alteraciones hepáticas como cirrosis biliar primaria, hepatitis crónica o cirrosis criptogénica.

Xerostomía: el signo muy frecuentemente observado en la enfermedad y que constituye un motivo de consulta cotidiano en los consultorios

estomatológicos es la llamada xerostomía. También en este caso es muy importante considerar que las consultas por boca seca son frecuentes pero es necesario un estudio exhaustivo de estos pacientes porque las causas de esta patología sumamente molesta son variadas y el menor número definitivamente corresponde a pacientes con síndrome de Sjögren.

La disminución o ausencia de saliva como motivo de consulta, ocurre más frecuentemente en mujeres peri o post menopáusicas y en términos generales se debe a factores emocionales relacionados con estados depresivos. A esto se le denomina síndrome de la boca urente esencial y suelen mejorar con el uso de inhibidores de la mono amino oxidasa, ya que ejercen un efecto antidepresivo eficaz sin producir una acción indeseable como la de otros antidepresivos que consiste justamente en producir xerostomía, por lo tanto es la medicación de primera elección, aunque es necesario observar detenidamente las interacciones medicamentosas, especialmente con anticoagulantes orales y la restricción de algunos alimentos y vinos fermentados como los espumantes y champagnes.

La diabetes, las anemias ferropénicas y las hepatitis a virus C deberán ser descartadas así como el uso de medicamentos, especialmente los psicofármacos, algunos hipotensores, Beta bloqueadores y también en algunos casos el uso de antibióticos que desequilibren la flora bacteriana bucal. La presencia de *Cándida Albicans* como patógena en la cavidad bucal podrá en algunos casos producir sensaciones urentes, tal vez confundidas con xerostomías.

La metodología de estudio de estos enfermos deberá incluir una rigurosa anamnesis, exámenes de laboratorio que incluirán estudios inmunológicos y algunas pruebas específicas para medir el flujo salival y verificar el buen funcionamiento de las glándulas salivales mayores y menores. Mediante estudios de alta complejidad se descartarán tumores directamente en el área de las glándulas salivales o que afecten indirectamente a las mismas.

La centellografía de Parótidas efectuada con Tecnecio⁹⁹ demostrará una

hipocaptación del radioisótopo y permitirá ver la funcionalidad y estructura del parénquima y conductillos, así como con la sialografía se podrá determinar el tiempo de eliminación de la substancia de contraste utilizada que en este caso es el Lipiodol; en algunos casos se produce una imagen pseudoquística con múltiples formaciones del tamaño de una cabeza de alfiler, que corresponden a pacientes que presentan la enfermedad. Estas imágenes producidas por la retención de la substancia de contraste, demoran meses, en algunos casos, en desaparecer. También, y cuando se sospeche seriamente de la existencia de un síndrome de Sjögren, está indicada la biopsia de glándulas salivales menores, tema sobre el que debatiremos ampliamente en los párrafos siguientes.

Clínicamente, la boca se presenta seca, con el orificio del conducto de Stensen, (mal llamado Stenon), dilatado y enrojecido, la lengua con un aspecto rojo, depapilada, con múltiples fisuras o plegamientos; también los labios en su sector mucoso presentan el mismo aspecto de plegamiento y sequedad extrema. Los pacientes necesitan tomar agua de día y aún de noche, para poder compensar las molestias que esto le ocasiona. Existe un método sencillo para determinar la falta de saliva que es el test de Faber y que consiste en colocar un terrón de azúcar sobre la cara dorsal de la lengua. Luego de 20 minutos en esa posición, el mismo deberá derretirse. En el síndrome de Sjögren el tiempo se prolonga mucho más. (52)

Otras mucosas aparecen secas; la mucosa nasal está seca con costras y atrófica. La laringe y los bronquios presentan iguales características y es necesario humidificar las secreciones para brindarle mayor confort a los enfermos. Lo mismo ocurre con esófago y estómago y con mucosas genitourinarias y anales.

La sequedad de la piel acompaña en general a la sequedad de las mucosas, y pelos y uñas aparecen quebradizos; esto en algunos pacientes puede ser un dato de inicio que será necesario considerar.

Relación entre síndrome de Sjögren y los procesos linfoproliferativos.

El 5 a 10% de los enfermos que padecen síndrome de Sjögren pueden desarrollar un linfoma. (53) Los pacientes que presentan un síndrome de Sjögren primario, tienen 44 veces más posibilidades de desarrollar linfomas no Hodgkin que la población normal. Como se ha dicho anteriormente, el síndrome de Sjögren es una patología de resorte autoinmune que tiene una relación concluyente con la ocurrencia de linfomas no Hodgkin, y existen evidencias que se produce un viraje gradual desde una enfermedad autoinmune inflamatoria de proliferación policlonal hasta gammapatías con linfoproliferación monoclonal lo que determina un linfoma clínicamente establecido. Se ha sugerido que el sitio de transformación inicial sería las glándulas salivales pudiendo encontrarse áreas de proliferación linfoide que producen IgG Kappa monoclonal. (54, 55, 56, 57, 58, 59)

Aún antes que se produzca la manifestación clínica, ya existe en el síndrome de Sjögren una proliferación mono u oligoclonal que preanuncia la aparición de un linfoma. (60,61)

Talal y colaboradores (62) y Kassan y colaboradores (63) reportaron asociaciones en algunas series de enfermos que padecían síndrome de Sjögren con linfomas no Hodgkin y con macroglobulinemia de Waldenström. Debemos decir que hemos observado ambas asociaciones en pacientes estudiados con síndrome de Sjögren definido primario.

Se puede decir que el síndrome de Sjögren aparece como un punto intermedio entre las enfermedades autoinmunes y las enfermedades linfoproliferativas; esto se conoce desde hace más de 20 años y la importancia de diagnosticar el síndrome radica además de todo lo que se ha mencionado hasta el momento, en el alto riesgo de desarrollar una entidad como son las enfermedades linfoproliferativas.

En cuanto a los síndromes de Sjögren secundarios, se debe insistir sobre la importancia del desarrollo de los linfomas de células T, mientras que en los primarios, el desarrollo de linfomas de células B es la regla. Esto indica la necesidad de investigar a los pacientes portadores de síndrome de Sjögren

secundario. (64)

2.a.f Diagnóstico

No existen criterios unificados y aceptados para el diagnóstico del síndrome de Sjögren, pero siguiendo a las escuelas de Copenhague, Europea y de San Diego se pueden obtener algunas pautas.

El criterio más frecuentemente hallado y como ha sido descrito en párrafos anteriores, es el correspondiente a xeroftalmia. Con respecto a esto todas las escuelas están de acuerdo en que debe existir y las variaciones son referidas a la subjetividad. Los test de Schirmer, Rosa de Bengala y Break up time son exigidos por todos los grupos.

En cuanto a xerostomía que es el otro síntoma cardinal del síndrome, es universalmente aceptado que debe realizarse, además de la sialometría, la biopsia de glándulas salivales menores.

En lo que respecta al tercer criterio que es el que se refiere a los aspectos inmunológicos además de los innumerables autoanticuerpos que están descritos, tal vez los más específicos sean el Anti Ro y Anti La. La escuela de San Diego propone que deben estar presentes uno de cada uno de los criterios enumerados para que se pueda hablar de un síndrome de Sjögren definido. (65, 66, 67)

La biopsia de glándulas salivales menores fue descrita por Greenspan y Daniels en 1974 y es considerada indispensable para establecer uno de los criterios para el diagnóstico del síndrome de Sjögren. (68)

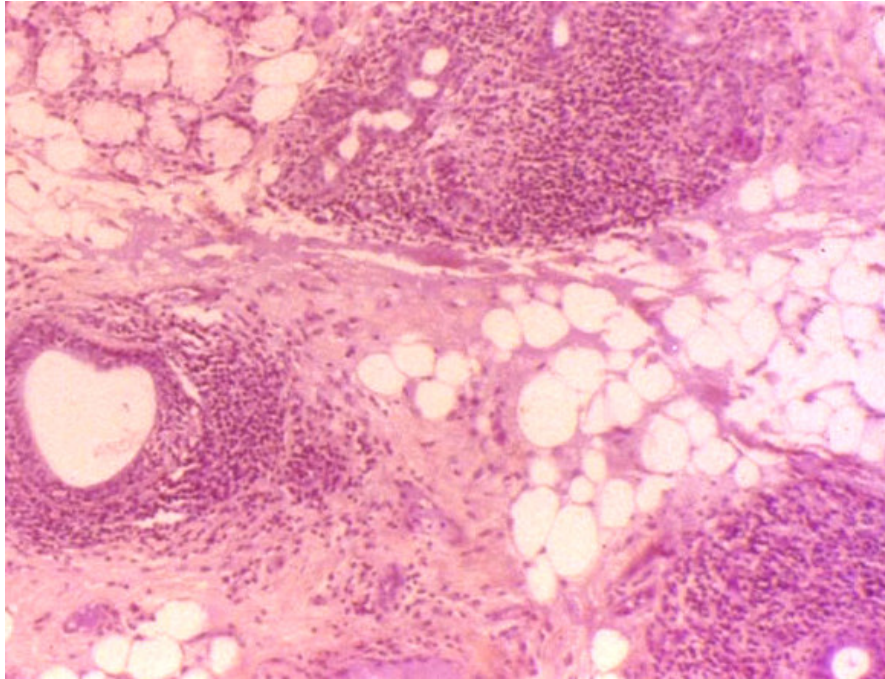
Se trata de una técnica quirúrgica invasiva, que debe realizarse con mucho cuidado por las complicaciones que puede sufrir.

Se realiza con anestesia local, convenientemente lidocaina al 2%, la cual se infiltra en el fondo del surco vestibular inferior en uno de los sectores paramedianos, es decir lateralmente al frenillo labial inferior. Luego se efectúa una incisión en la mucosa labial paralela a la semimucosa y a un centímetro por debajo de ella; al evertir el labio se podrá observar las glándulas salivales menores de las cuales, se deberán disecar por lo menos

siete, para poder tener el tejido glandular que se necesita para el correcto estudio anatómo patológico. Luego de fijarlo en formol al 10% y colorearlo se habrán logrado por lo menos dos centímetros cuadrados de tejido glandular que es necesario tener para poder contar con un campo microscópico en el cual se podrá observar un foco o más; con esto y siguiendo a la clasificación descripta y propuesta por Greenspan y Daniels se establece un score focus. Se denomina foco a la presencia de 50 células de tipo Linfocitos y Plasmocitos por cada dos centímetros cuadrado de tejido glandular.

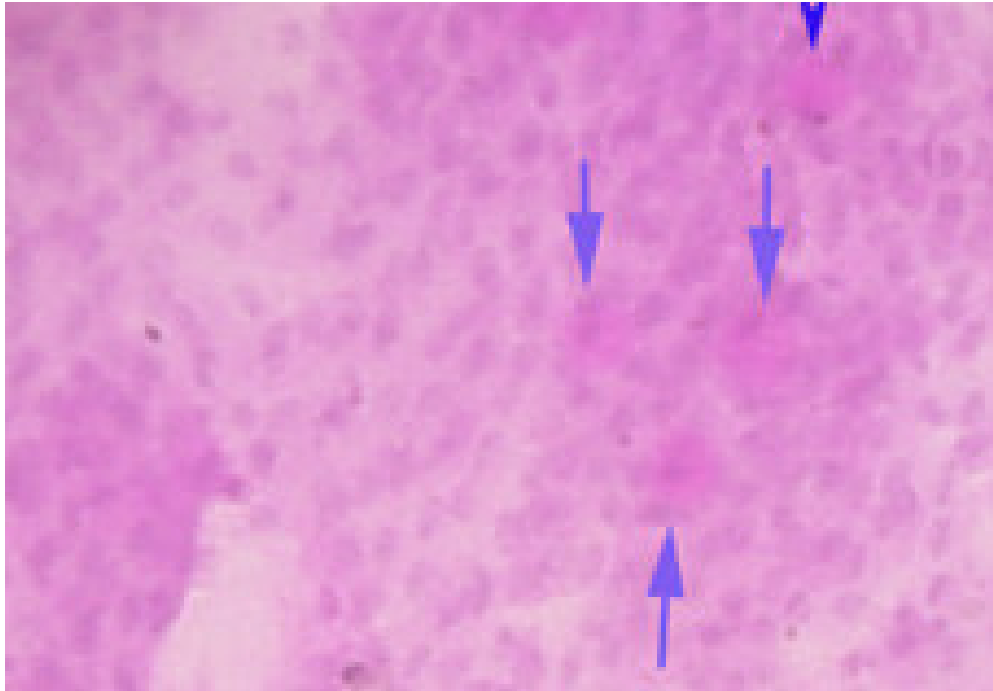
- 1- Grado 0: Sin infiltración
- 2- Grado 1: Infiltración leve
- 3- Grado 2: Infiltración moderada (menos de un foco)
- 4- Grado 3: Un foco
- 5- Grado 4: Más de un foco

Si no hay observación de infiltrados (grado 0) este criterio será negativo para el diagnóstico; con grado 1 o 2 será sugestivo pero no concluyente para incluirlo como criterio y dependerá de los otros criterios para rotular a los enfermos con el síndrome. En el caso de que el infiltrado sea de un foco o más, será claro indicador histológico de la afección y podrá ser aceptado como índice seguro de afección presente



Biopsia de Troy Daniels en donde se muestran 3 focos de mas de 50 células de infiltrado linfoplasmocitario, dando un grado 3 para la clasificación

Citología de impresión: consiste en efectuar un arrastre de células superficiales de una mucosa utilizando una lámina de acetato de celulosa. El material se fija en alcohol y se colorea para su estudio histológico. Este método no invasivo, ha sido ampliamente practicado por los oftalmólogos para determinar el grado de compromiso ocular en el diagnóstico de la enfermedad. Este estudio que se efectúa sobre la conjuntiva ocular reemplaza a la biopsia que siempre es traumática por lo invasivo del método en una zona tan delicada. Los datos que se obtienen son equiparables a los de la biopsia quirúrgica de conjuntiva.



Citología por impresión de mucosa conjuntival normal (coloración PAS
contrastada con hematoxilina)
Las flechas marcan cuatro células caliciformes

2.a.g Antecedentes de la hipótesis

Con la intención de reemplazar a la biopsia de glándulas salivales menores que para muchos pacientes es sumamente traumática se ha pensado que la citología de impresión en la mucosa bucal podría ser una alternativa. Se trata de un método que presenta múltiples ventajas.

Elas son:

- rapidez
- método no invasivo, indoloro
- respeto y conservación por la estructura del tejido y por lo tanto puede ser repetible si se cree necesario
- permite el estudio de células mucosecretantes
- permite el estudio morfológico celular

Se trata por todo lo expuesto de un método novedoso que hasta la actualidad había sido estudiado por Fonseca y colaboradores, no habiendo encontrado ningún otro antecedente en la literatura consultada. (69)

Estos autores han efectuado un estudio de mucho valor comparando la citología de impresión ocular con la citología de impresión bucal y correlacionando esto con la biopsia de glándulas salivales menores.

Se establecieron estadios para su clasificación. (Tomada textualmente de la publicación original de Fonseca y colaboradores).

Grado 0: playa densa de células y aposición de las membranas plasmáticas intercelulares. Se conserva la relación núcleo-citoplasmática 1 a 3.4.

Grado I: playa celular menos densa con núcleos vesiculosos y aposición de las membranas plasmáticas intercelulares pero con mayor variabilidad en la relación núcleo-citoplasmática de 1 a 6.

Grado II: células disgregadas, no en playa, aparecen en grupos o aisladas con una relación núcleo-citoplasmática de 1 a 6.

Grado III: aumenta la disgregación de las células, ya no se presentan en grupos sino aisladas. Disminuye aún mas la relación núcleo-citoplasmática.

Se observa queratinización y plegamiento de los elementos celulares.

3. Necesidad, oportunidad o conveniencia del estudio a efectuar

De acuerdo a lo dicho anteriormente la citología por impresión bucal es un método basado en la citología por impresión ocular, esta última aplicada en el estudio para el diagnóstico del ojo seco y que se utiliza en reemplazo de la biopsia de conjuntiva, permitiendo obtener un estudio anátomo patológico de buena calidad con una técnica simple que permite ser repetida cuantas veces sea necesario debido a que no es invasiva y por lo tanto no presenta riesgos para el paciente.

Con el mismo criterio se trata de utilizar la citología por impresión bucal, un método igualmente sencillo y sin riesgos para el paciente, además de ser de fácil utilización y realización, para reemplazar a la difícil técnica de la biopsia de glándulas salivales menores propuesta por Greenspan y Daniels y que constituye uno de los pilares diagnósticos para el síndrome de Sjögren.

Ya se citó el solo antecedente de estudio y comparación entre ambos métodos, realizado por Fonseca y colaboradores y publicado en la Revista Argentina de Dermatología en 1992. (69). Las conclusiones expuestas por los autores fueron que el 100% de los pacientes con biopsia de glándulas salivales menores que presentaban infiltración de un foco o más según la clasificación de Daniels, fueron coincidentes con los grados II y III de la citología por impresión bucal.

La intención de efectuar un estudio sobre la citología por impresión bucal y su comparación con la biopsia quirúrgica de glándulas salivales menores surge de la existencia de ese único trabajo respecto al tema. Considerando que es de innegable valor el aprovechamiento de esta técnica se ha decidido ampliar el número de pacientes a estudiar (n mayor), considerar más variables como edad, sexo, hábitos, condiciones socioeconómicas, el uso de psicofármacos y otros medicamentos como los antiarrítmicos, levotiroxina,

antiinflamatorios no esteroides, antihipertensivos, beta bloqueadores, además de enfermedades que puedan acompañar al síndrome de Sjögren como el caso de las enfermedades del tejido conectivo.

Se han considerado también las enfermedades ampollares asociadas al síndrome de Sjögren, debido a que esto lo observaron Sola y Shoenfeld y tuve ocasión de ver un caso. (70)

Como se ha dicho, el método es no invasivo y repetible, por lo tanto se puede efectuar tantas veces como sea necesario, para de esa manera poder hacer un seguimiento de los enfermos que presenten boca seca, y comprobar si los resultados son válidos.

4 Enunciado de la Hipótesis

La citología de impresión bucal es un medio diagnóstico no traumático que suplanta adecuadamente a la biopsia de glándulas salivales menores en el diagnóstico del síndrome de Sjögren.

4.a Objetivos

4.a.a Objetivos principales

Demostrar que:

- a- La citología por impresión bucal es un método útil para el diagnóstico del síndrome de Sjögren.**
- b- La sensibilidad del método es similar a la de la biopsia de glándulas salivales menores propuesta por Greenspan y Daniels.**
- c- En la xerostomía esencial, los valores obtenidos por la citología por impresión son similares a los obtenidos en los controles sanos.**
- d- En aquellos controles que reciben medicaciones que provocan xerostomía los resultados de la citología por impresión son similares a los de los controles sanos.**

4.a.b Objetivos secundarios

- a- Edad**
- b- Sexo**
- c- Hábitos**

Se determinarán si fueran posible las diferencias existentes de acuerdo a estos parámetros en los resultados de la citología

5 Material y métodos

5.a Población estudiada

Se seleccionaron 30 pacientes con síndrome de Sjögren definido, los cuales en su gran mayoría pertenecen a un grupo de autoayuda que funciona en nuestra Facultad de Ciencias Médicas y del cual somos Médicos asesores.

Estos pacientes están categorizados con síndrome de Sjögren por los criterios descritos para su diagnóstico: Clínico, Inmunológico e Histopatológico.

A todos ellos se les efectuó o ya se les había hecho la biopsia de glándulas salivales menores, los exámenes laboratoriales de rutina e inmunológicos

por lo que ya están clasificados como pacientes con síndrome de Sjögren definido.

Cuando la mucosa bucal se seca por falta de saliva, como es el caso de la entidad que nos ocupa, acontecen en ella algunos cambios histológicos que se describirán a continuación.

Debido a que se trata de un epitelio escamoso estratificado con ausencia de capa córnea es necesario que exista una buena cantidad y calidad de saliva; cuando esto no se produce, es imaginable que existan cambios importantes que pueden describirse como de tipo medioambiental.

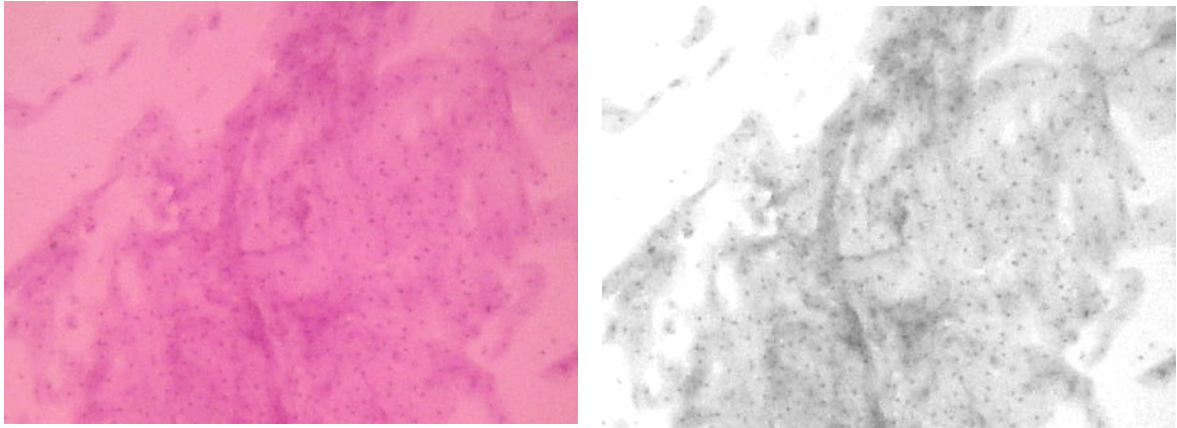
1- Existe mayor tendencia a la discohesividad de las células superficiales del esbozo de capa córnea que existe en la mucosa bucal; esto se puede observar macroscópicamente dando un aspecto leucoplasiforme o ligeramente blanquecino y especialmente histológicamente. Los fenómenos de discohesividad son especialmente visualizables en las improntas citológicas, donde se pueden apreciar células de aspecto poligonal, de contornos angulosos, que no tienden a configurar láminas extensas sino que se presentan aisladas. Además existen cambios que tienen que ver con la inflamación inespecífica que existe por el traumatismo de las mucosas estando en una cavidad virtual como es la boca, sin un lubricante como la saliva. Es frecuente observar los daños mucosos de la lengua como la acentuación de los surcos de la cara dorsal, la indentación en los bordes, la aparición de elementos saprófitos que se hacen patógenos como candidosis, el plegamiento de la mucosa yugal dando un aspecto de papel de cigarrillo, la visualización de los ostium de las glándulas salivales menores del paladar duro que remedan un empedrado y que simulan un cuadro que se presenta en los fumadores llamado uranitis del fumador y el signo del chasquido lingual que se produce debido a que la lengua se pega contra el paladar y en la maniobra dificultosa de despegarla se puede escuchar este ruido.

5.b Recolección y registro de datos

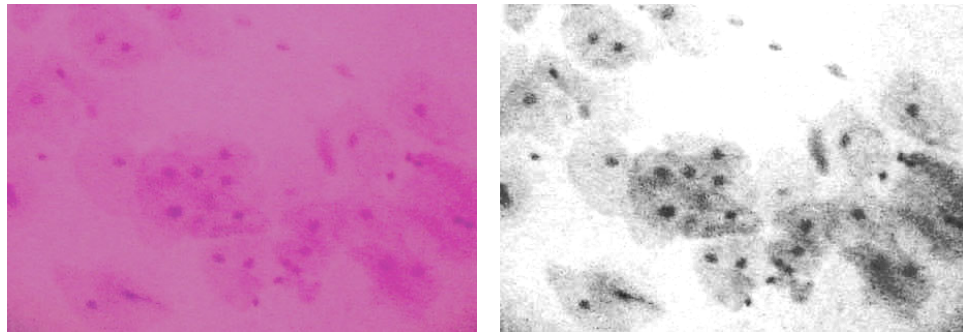
A los pacientes y a los controles se les realizó la citología por impresión bucal utilizando filtros de Acetato de celulosa Miliporr (R) de 0.45 micrones de espesor por 36 mm de diámetro; dichos filtros se cortaron en cuadrados y triángulos. Con una pinza de disección sin dientes y un espejo dental u otro separador, se colocaron los cuadrados en la mucosa yugal y los triángulos en la superficie mucosa del labio inferior en un sector paramedial. Luego de pegarlos prolijamente con la pinza de disección, se tomaron por un extremo e inmediatamente se despegaron, para incluirlos en un frasco con alcohol absoluto. Es de destacar que los pacientes no manifestaron dolor ni otra sensación displacentera al efectuar la maniobra. Los especímenes fueron coloreados con PAS y contrastados con Hematoxilina y se clasificaron de acuerdo al tipo de disposición celular y relación núcleo citoplasmática. Para ello se utilizó una modificación de los criterios cito-histológicos descriptos por Fonseca y colaboradores, lo que permitió una más clara diferenciación entre los diferentes grados histológicos y se ha utilizado la siguiente tabla que se describirá a continuación.

Se dividen los cambios hallados en la biopsia por impresión bucal en tres grados.

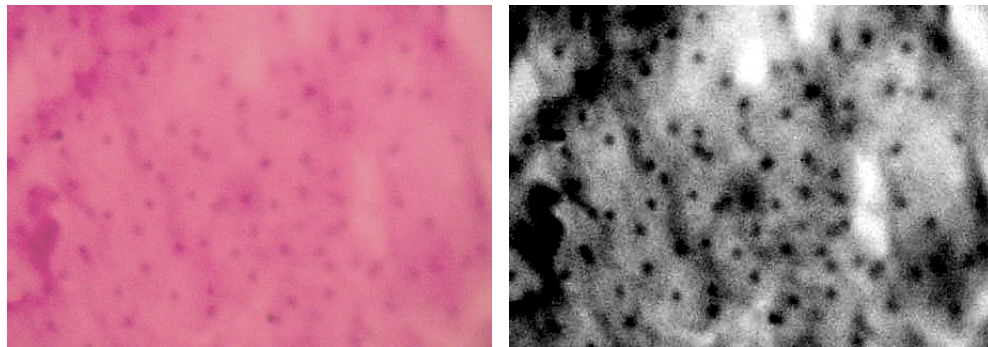
Grado 1: Más del 50 % de las células epiteliales se presentan en colgajos de mas de 10 células. Mas del 50% de los núcleos son de trama cromatínica abierta



ALTERACION DE GRADO I:
COLGAJO CELULAR ALTAMENTE COHESIVO.
BAJO AUMENTO (40 X)

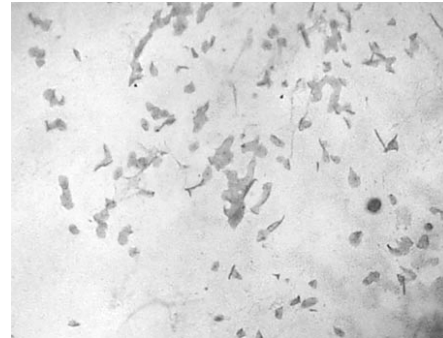
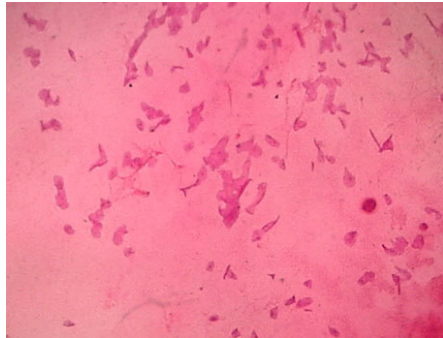


MEDIANO AUMENTO: 100X

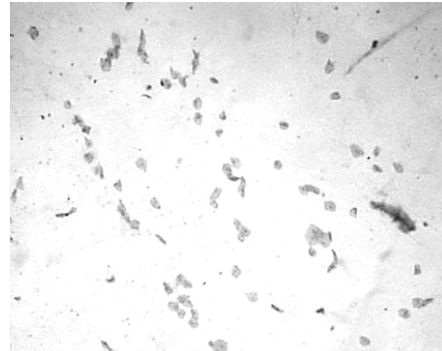
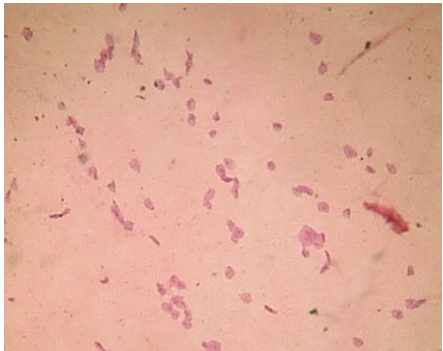


ALTERACION GRADO I:
CELULAS ESCAMOSAS DE CONTOR NOSREDONDEADOS, CON RELACION 1:4 NUCLEO/CITOPLASM.
LAS CELULAS TIENDENA FORMAR COLGAJOSCOHESIVOS

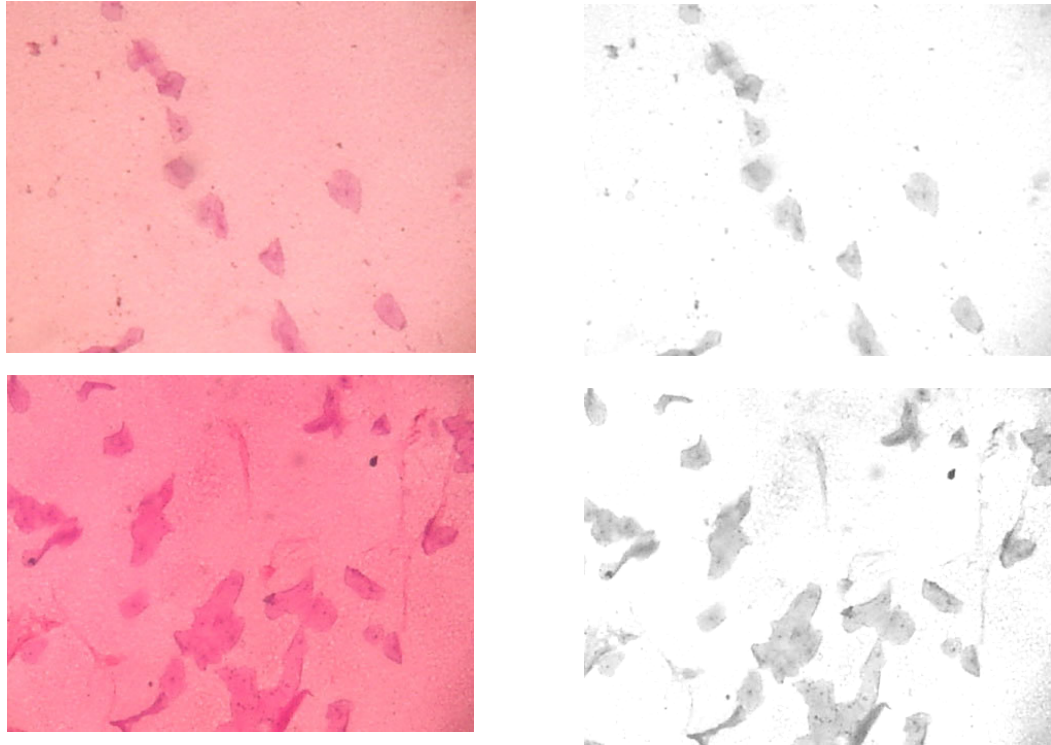
Grado 3: Mas del 50% de las células se presentan aisladas, sin tendencia a formar láminas cohesivas. Mas del 50% de los núcleos son picnóticos y más del 50% de las células son de citoplasmas amplios, plegados y claramente de contornos poligonales, con relación núcleo/citoplasmática inferior a 1/6.



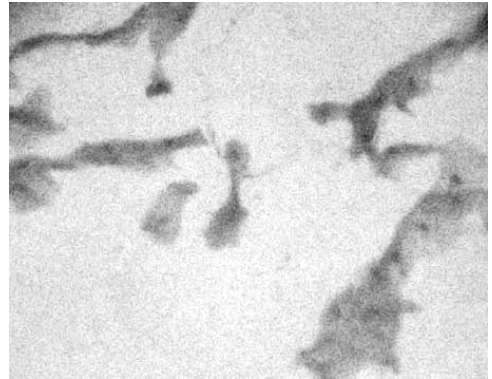
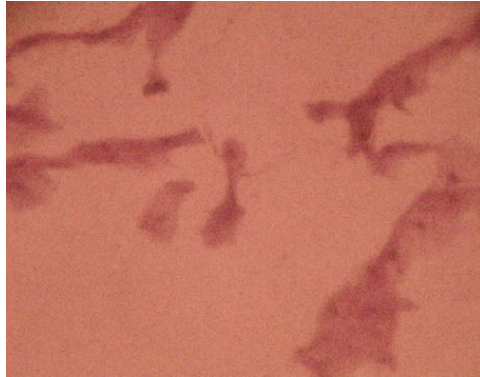
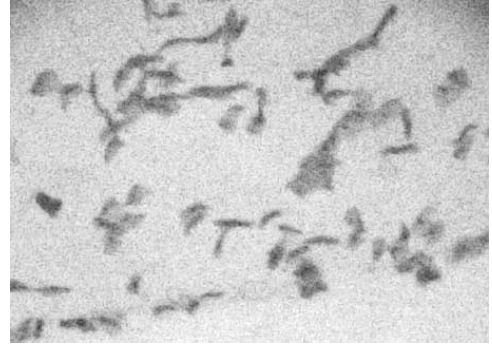
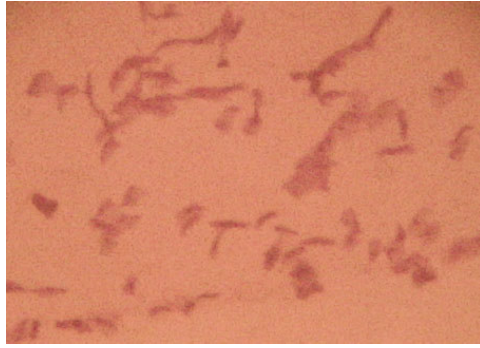
BAJO AUMENTO (40 X)



ALTERACION GRADO III.
COLGAJOS DISCOHESIVOS DE CELULAS EPITELIALES POLIGONALES

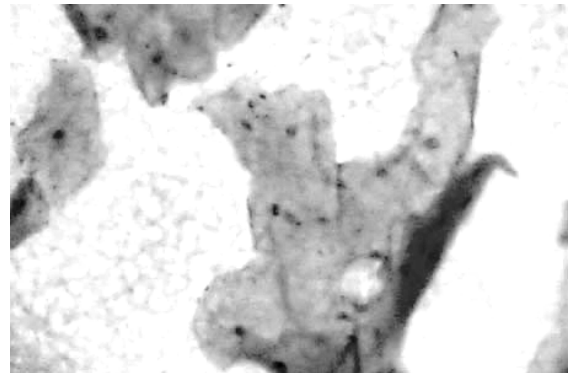
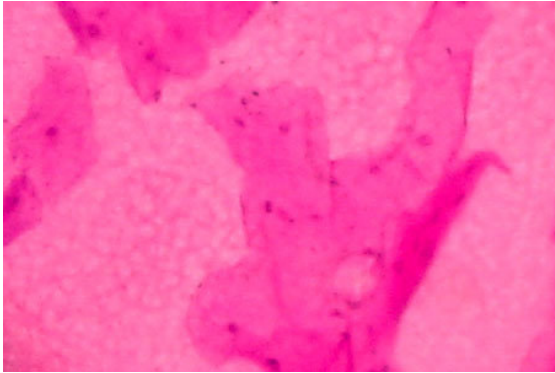


ALTERACION GRADO III.
CELULAS POLIGONALES, DE NUCLEOS PICNOTICOS, ALGUNAS DE ELLAS
ANUCLEADAS SUPERIOR: BAJO AUMENTO
INFERIOR: MEDIANO AUMENTO

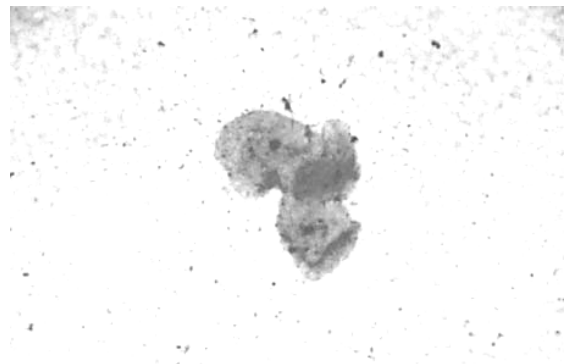
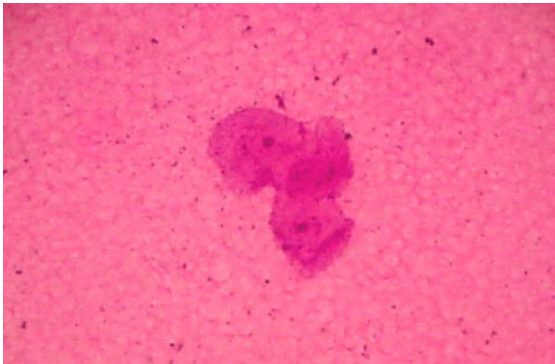


ALTERACION GRADO III.
CELULAS POLIGONALES, RETRAIDAS Y PLEGADAS DE NUCLEOS PICNOTICOS,
ALGUNAS DE ELLAS ANUCLEADAS SUPERIOR: BAJO AUMENTO
INFERIOR: GRAN AUMENTO

Grado 2: Intermedio entre los dos anteriores.

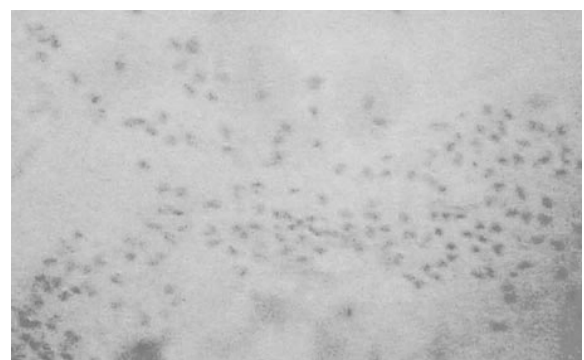
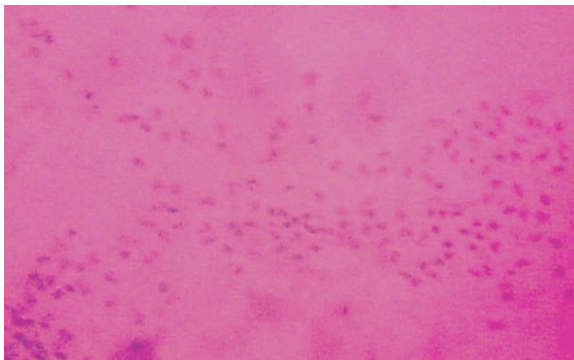


AUMENTO INTERMEDIO 100 X



ALTERACION GRADO II, CELULAS EN GRUPOS MEDIANAMENTE COHESIVOS
CONTORNOS CELULARES REDONDEADOS, DE NUCLEOS ABIERTOS

Como criterio de exclusión histológico se ha considerado la presencia de exudado inflamatorio acompañando a las células epiteliales.



ALTERACION GRADO II, CON EXUDADO INFLAMATORIO

En el paso siguiente se han correlacionado ambos métodos para establecer la concordancia que se pretende demostrar.

Para los grupos controles se seleccionaron 30 pacientes que presentaban xerostomía por otras causas, especialmente por el uso de psicofármacos.

También se le ha efectuado citología por impresión a 30 controles que no tenían sintomatología de boca seca y que no tomaban medicamentos por ninguna otra patología.

Se insistió mucho en el aspecto de la no ingesta de ansiolíticos, antidepresivos, tranquilizantes mayores, antipsicóticos, levotiroxina, debido a que en nuestra experiencia y también ampliamente descrito en la literatura, uno de los principales efectos adversos de todos estos medicamentos, es la xerostomía. Solamente un grupo de antidepresivos escapa a esta regla y son los inhibidores de la mono amino oxidasa.

Se cumplió con las normas bioéticas explicando a los pacientes el método, la posibilidad de que pudiera ser utilizado en el futuro en forma rutinaria y se les solicitó la firma del consentimiento informado.

Después de esto se correlacionaron los grupos de pacientes con síndrome de Sjögren definido, es decir aquellos que cumplen con los criterios establecidos por algunas de las escuelas reconocidas internacionalmente, los pacientes con xerostomía por otras causas y los controles sanos.

Las variables y atributos observados fueron:

1- Socioeconómicos

Sexo

Edad

Hábitos (tabaquismo)

2- Anátomo-patológicos

Score focus de Greenspan y Daniels

Grado de afectación citológica

3- Clínicas

Xerostomía

Xeroftalmia

Tumefacción parotídea

Exámenes inmunológicos

Definiciones operacionales:

Síndrome de Sjögren:

Entidad caracterizada por presentar xerostomía, xeroftalmia, tumefacción parotídea y en general hipofunción de todas las glándulas de secreción externa, todo esto solo o acompañado de otras enfermedades, especialmente las del tejido conectivo.

Score focus:

Grado de infiltración que presentan las glándulas salivales menores por cada 2 cm cuadrados de superficie de tejido glandular. Un foco está determinado por la presencia de 50 células de tipo linfoplasmocitario.

Biopsia de glándulas salivales menores:

Procedimiento rutinario que se realiza en pacientes con alta posibilidad de presentar síndrome de Sjögren.

Citología de impresión:

Técnica diagnóstica que se puede realizar en mucosa conjuntiva en pacientes con xeroftalmia y se investiga en pacientes con xerostomía en los que se sospecha el síndrome de Sjögren.

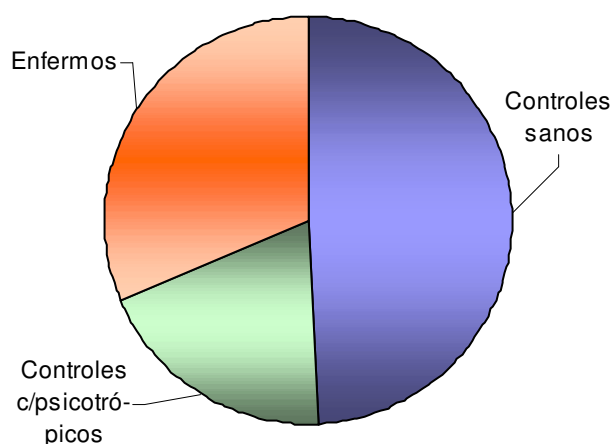
6. Resultados de los estudios realizados

A partir de la tabla 1 se puede observar que el 31.5% de los pacientes presentan síndrome de Sjögren, el 19.4% pertenecen al grupo de controles que toman psicotrópicos y el 49.1% son controles sanos que no toman medicamentos.

Tabla 1: Distribución de frecuencias de la variable "Grupo"

Grupo	Cantidad de pacientes	Porcentaje
Controles sanos	53	49.1
Controles con psicotrópicos	21	19.4
Enfermos	34	31.5
Total	108	100.0

Gráfico 1



Para la variable Edad se calcularon las medidas descriptivas presentadas en la tabla 2.

Tabla 2: Medidas Descriptivas de la variable "Edad"

Medida descriptiva	Controles sanos	Controles con psicotrópicos	Enfermos
Media	57.1	58.1	63.2
Mediana	59.0	62.0	64.5
Desvío estándar	14.9	15.9	9.8
Mínimo	24	34	41
Máximo	82	89	79
Nº de pacientes	53	21	34

Interpretación de las medidas descriptivas de la variable “Edad”:

Controles sanos

- El valor promedio de la edad de los controles sanos es 57 años.
- El 50% de los controles sanos tienen una edad de a lo sumo 59 años.
- En promedio los valores de la edad de los controles sanos se desvían de la media en 14.9 años.
- La diferencia entre la edad máxima y mínima en el grupo de controles sanos es 58 años.

Controles con psicotrópicos

- El valor promedio de la edad de los controles que toman psicotrópicos es 58 años.
- El 50% de los controles del grupo que toma psicotrópicos tienen una edad de a lo sumo 62 años.
- En promedio los valores de la edad de los controles del grupo que toma psicotrópicos se desvían de la media en 15.9 años.
- La diferencia entre la edad máxima y mínima en el grupo de controles sanos que toma psicotrópicos es 55 años.

Enfermos

- El valor promedio de la edad de los pacientes con síndrome de Sjögren es 63 años.
- El 50% de los pacientes con síndrome de Sjögren tienen una edad de a lo sumo 62 años.
- En promedio los valores de la edad de los pacientes con síndrome de Sjögren se desvían de la media en 9.8 años.
- La diferencia entre la edad máxima y mínima en el grupo de pacientes con síndrome de Sjögren es 38 años.

Con el fin de determinar si la distribución de la edad es igual en el grupo de controles sanos, controles que toman psicotrópicos y enfermos con síndrome de Sjögren se realizó el Test de Kruskal-Wallis (estadística= 3.543 prob.asociada=0.170) y el test de homogeneidad de variancias de Brown y Forsythe (estadística=3.713 prob.asociada=0.028). Esto indica que no hay evidencia muestral para pensar que la edad promedio es distinta en los tres grupos de pacientes, pero sin embargo se detectan diferencias en cuanto a la dispersión de la variable edad, lo cual se podría sospechar de la apreciación visual de la tabla 2 y el gráfico 2.

Gráfico 2

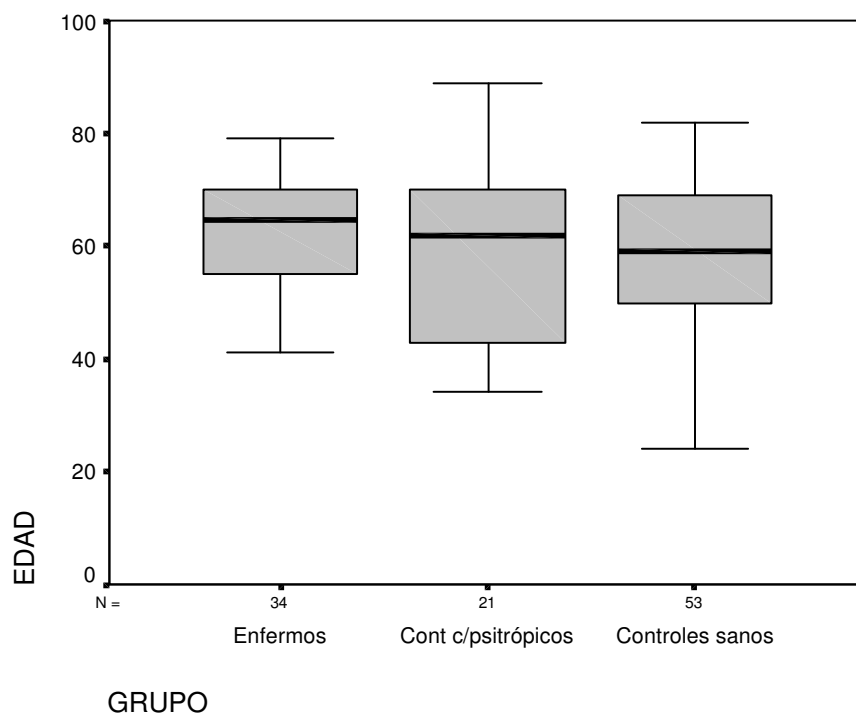


Tabla 3: Distribución de frecuencias de la variable "Fumador"

Fumador	Controles sanos	Controles con psicotrópicos	Enfermos
Sí	9 (17.0%)	6 (28.6%)	0 (0.0%)
No	44 (83.0%)	15 (71.4%)	34 (100.0%)
Total	53	21	34

Tabla 4: “Distribución de frecuencias de la variable “Sexo”

Sexo	Controles sanos	Controles con psicotrópicos	Enfermos
Femenino	47 (88.7%)	19 (90.5%)	0 (0.0%)
Masculino	6 (11.3%)	2 (9.5%)	34 (100.0%)
Total	53	21	34

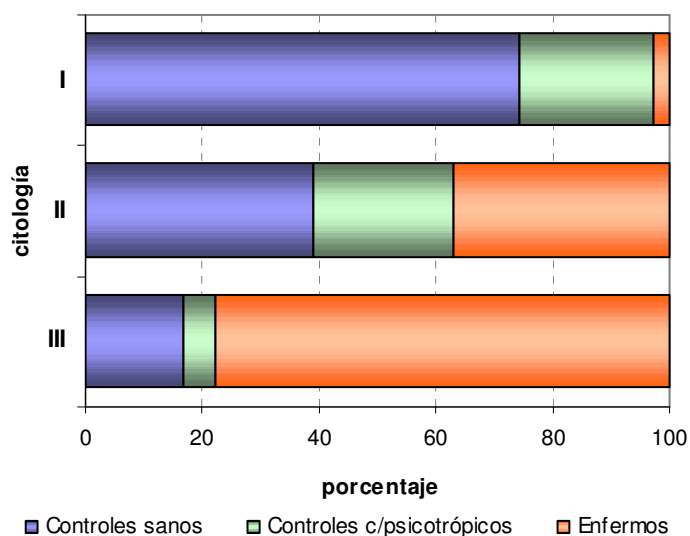
De la observación de la tabla 5 se desprende que existe una fuerte asociación entre el grupo al que pertenece el paciente y el grado de alteración observado en la citología ($\chi^2=33.132$ prob. asociada <0.0001).

Tabla 5: Cruce de las variables “Grupo” y “Resultado de la Citología”*

Citología	Controles sanos	Controles con psicotrópicos	Enfermos
I	26 (55.3%)	8 (40.0%)	1 (3.1%)
II	18 (38.4%)	11 (55.0%)	17 (53.1%)
III	3 (6.4%)	1 (5.0%)	14 (43.8%)
Total	47 (100.0%)	20 (100.0%)	32 (100.0%)

*En 6 pacientes sanos y 1 del grupo que toma psicotrópicos la muestra resultó no representativa.

Gráfico 3



El rechazo de la hipótesis de independencia, como se desprende del análisis de las razones de odds presentadas en la tabla 6, queda justificado por las diferencias encontradas en el grado de alteración de la citología de los controles sanos (con o sin medicación) y los pacientes con síndrome de Sjögren.

Interpretación de las razones de odds presentadas en la tabla 6:

- La chance de presentar una alteración de grado I en la citología versus una alteración de grado II siendo un control sano es 24.6 veces mayor que si el paciente tiene síndrome de Sjögren.
- La chance de presentar una alteración de grado I en la citología versus una alteración de grado III siendo un control sano es 121.3 veces mayor que si el paciente tiene síndrome de Sjögren.
- La chance de presentar una alteración de grado II en la citología versus una alteración de grado III siendo un control sano es 4.9 veces mayor que si el paciente tiene síndrome de Sjögren.
- La chance de presentar una alteración de grado I en la citología versus una alteración de grado II siendo un control con psicotrópicos es 12.4 veces mayor que si el paciente tiene síndrome de Sjögren.
- La chance de presentar una alteración de grado I en la citología versus una alteración de grado III siendo un control con psicotrópicos es 112.0 veces mayor que si el paciente tiene síndrome de Sjögren.
- La chance de presentar una alteración de grado II en la citología versus una alteración de grado III siendo un control con psicotrópicos es 9.1 veces mayor que si el paciente tiene síndrome de Sjögren.

Tabla 6: Razones de odds calculadas a partir de la tabla 5

Razón de odds	Valor estimado	Prob. asociada
Sanos vs Sanos con psicotrópicos (I vs II)	2.0	0.2177
Sanos vs Sanos con psicotrópicos (I vs III)	1.1	0.9478
Sanos vs Sanos con psicotrópicos (II vs III)	0.5	0.6183
Sanos vs Enfermos (I vs II)	24.6	0.0029
Sanos vs Enfermos (I vs III)	121.3	0.0001
Sanos vs Enfermos (II vs III)	4.9	0.0266
Sanos con psicotrópicos vs Enfermos (I vs II)	12.4	0.0259
Sanos con psicotrópicos vs Enfermos (I vs III)	112.0	0.0015
Sanos con psicotrópicos vs Enfermos (II vs III)	9.1	0.0461

Por último resulta interesante estudiar el grado de asociación que existe entre el resultado de la biopsia de glándulas salivales menores y el grado de alteración presentado en la citología por impresión en el grupo de pacientes con síndrome de Sjögren.

A partir de la tabla 7 se puede visualizar que en pacientes con síndrome de Sjögren el grado de alteración presentado en la citología no es independiente del resultado obtenido en la biopsia ($\chi^2=3.222$ prob. asociada=0.073). Se observa que la chance de presentar una alteración de grado II en la citología versus una alteración de grado III teniendo una biopsia de grado I es 4.5 veces mayor que si el paciente tiene una biopsia de grado II. Luego se puede concluir que existe una tendencia a que los pacientes que tienen una biopsia de grado I presenten una alteración de grado II en la citología y los que tienen una biopsia de grado II presenten una alteración de grado III en la citología.

Tabla 7: Grado de alteración en la citología versus Resultado de la biopsia en pacientes con síndrome de Sjögren*

Citología	Biopsia	
	I	II
II	8 (66.7%)	4 (30.8%)
III	4 (33.35)	9 (69.2%)
Total	12 (100.0%)	13 (100.0%)

*En 7 pacientes con síndrome de Sjögren el resultado de la biopsia y/o citología la muestra fue no representativa.

7. Discusión

En este trabajo de investigación, que reconoce un solo antecedente y que corresponde al efectuado por Fonseca y colaboradores, se han estudiado 108 pacientes de los cuales 34 presentaron síndrome de Sjögren definido, 21 presentaron xerostomía por otras causas, especialmente por ingesta de psicotrópicos y 53 fueron controles sanos, los cuales no presentaban xerostomía ni otras patologías intercurrentes y se puso especial énfasis en que estos controles no ingirieran medicamentos de ningún tipo. Los porcentajes correspondientes a cada uno de los grupos se pueden observar en la tabla 1 referida a distribución de frecuencias de la variable "grupo".

Con respecto a la variable "edad", cuyas medidas descriptivas se pueden observar en la tabla 2 podemos determinar que los enfermos con síndrome de Sjögren, los controles con psicotrópicos y los controles sanos, tuvieron promedios de edad similares, aunque se puedan detectar algunas diferencias en la dispersión.

En la tabla 3 se estudió la variable "fumador" y se puede ver que los controles sanos y los pacientes con síndrome de Sjögren en un porcentaje muy alto eran no fumadores, mientras que este dato aumentaba notablemente en los controles que tomaban psicotrópicos.

De la observación de la tabla 4 referida a la variable "sexo", coincidiendo con los datos epidemiológicos conocidos, no se han hallado enfermos del sexo masculino, coincidiendo esto con lo que se sabe hasta ahora que los pacientes con síndrome de Sjögren son en su gran mayoría mujeres. Entre los controles sanos se encontró un 11.3% de hombres y entre los controles con psicotrópicos, el porcentaje de hombres fue del 9.5 %.

En la tabla 5 se muestran los resultados del cruce entre los grados citológicos obtenidos y los diferentes grupos, mostrando esto una asociación muy fuerte entre el grupo al que pertenece el paciente y el grado de alteración en la citología, dando una probabilidad asociada menor a

0.0001. Aquí se destaca que existieron 3 pacientes en los cuales la muestra no resultó representativa.

Al observar la tabla 6 en donde se calculan las razones de odds todos los datos son significativos, especialmente aquellos en donde se comparan sanos versus enfermos y sanos con psicotrópicos versus enfermos. En ambos grupos la probabilidad asociada fue muy baja.

Por último se ha realizado el cruce entre el grado de afectación citológica y el score focus de Daniels y Greenspan que se detallan en la tabla 7 en donde se obtuvo una probabilidad asociada de 0.073, pudiendo decirse a partir de esto que existe una muy fuerte relación entre los grados de la citología por impresión y el grado de infiltración que se obtuvo en la biopsia de glándulas salivales menores.

8. Conclusiones

De lo expuesto en el capítulo referido a “Resultados” se pueden obtener algunas conclusiones, las cuales se describirán a continuación.

Objetivos secundarios:

No hubo evidencias que la edad promedio de los tres grupos fuera distinta, aunque se detectaron diferencias en la dispersión de la variable “edad”. Es importante considerar a esta variable por la producción de diferencias de resultados en los estudios citológicos. Se pudo apreciar que la afectación citológica era mayor en personas con mas edad.

En la variable “fumador”, se observó que una gran mayoría de los pacientes y controles no eran fumadores, pero se puede interpretar que la citología por impresión tiene un grado mayor en fumadores con relación a los controles sanos que no lo eran.

En cuanto a la variable “sexo” que en este estudio fue mayormente compuesto por mujeres, no se obtuvieron evidencias de diferencias citológicas.

Objetivo principal:

Del análisis de la tabla 5 se puede establecer que los grupos con síndrome de Sjögren definido tienen una citología con un valor de II o III, mientras que los controles son en su gran mayoría I o II.

Se demostró también una fuerte asociación entre el resultado de la biopsia de glándulas salivales menores y el grado de alteración presentado en la citología, correspondiendo en su mayoría una citología de grado II o III a un score focus de Daniels y Greenspan I o II.

Por todo lo expuesto creemos que la citología por impresión bucal es un método adecuado y perfectamente válido para reemplazar a la biopsia de glándulas salivales menores en el diagnóstico del síndrome de Sjögren.

9. Referencias bibliográficas

01. Strand, V. y Talal, M: Adv. in the diagn. and concept of SS. Bull. Rheumath. Dis, 30: 1046, 1980
02. Moutsopoulos, H.M., Chused, T.M., Mann, D.L., Klippel, J.H, Fauci, A.S., Frank, M.M., Kawley, T.J., Hamburger, M.L.: Sjogren's syndrome (Sicca syndrome): Current issues. Ann. Int- Med. , 92: 2112,1980.
03. Fisher, E.; Uber die Entschung der Netshautaösung. Klin. Mbl, Augen Heilk, 20: 165. 1882
04. Gougerot, E.; Insuffisance Progressive et atrophie des glandes salivaires. et muqueuses, nasales, larigee, vulvaire, etc. Bull. Soc. Franc. Der. Syph. , 32: 376, 1925.
05. Sjögren, H.: Zur Kenntnis der Keratoconjunctivitis sicca (Keratitis filiformis bei Hipofunktion der Träendrösen) Acta Ophtal. (Suplemento 2) 11:1 1933.
06. Grinspan, D.: Síndrome de Sjögren. Arch. Argent. Dermat. T. 35. 307-324, 1985.
07. Fuchs (citado por Touraine).
08. Touraine, A.: La xerodermostéose Syndrome de Gougerot-Houwer-Sjögren. La resse Med. , 58: 405, 1940.

09. Bonnet-Roy, F., Connet, P.: (citado por Gougerot).
10. Gougerot, M: Insufficiencia progresiva et atrophie des glandes salivares et muqueuses de la bouche, des conjunctives (et parfois des muqueuses nasales, laryngée, vulvaire), "secheresse" de la bouche, des conjunctives, etc. Bull. Soc. Franc. Derm. Et Syph. , 32: 376, 1925
11. Soria Martínez, M.L., Alonso Pacheco, I. , España Alonso, A.: Síndrome de Sjögren. Manifestaciones dermatológicas. Piel; vol. V, N° 3,64-71. 1991.
12. Fox, R.I., Kang, Ho: Pathogenesis of Sjogren's Syndrome. Rheumatol. Dis. Clin. N. A.: 238-517. 1992
13. Péase, C.T., Shattles, N., Charles, P.J.: Clin. Serological and HLA Phenotype Sabsets and Sjogren's Syndrome. Clin. And Exper. Rheumatol. , 7:185, 1989
14. Paulidis, N., Karch, M, Moutsopoulos, E.: The Clin. Picture of Primary Sjogren's syndrome. Rheumatol. , 9: 685, 1982
15. Ramos-Remus, C., Suarez Almazor, M, Russel, A.S.: Low tear production in Patients with Diabetes Mellitus is not due to Sjogren's Syndrome. Clin. Exp. Rheumatol, 12: 375-380. 1994
16. Fox, P.C., Atkinson, J.C., Macynski, A.A., Wolf, A. and col.: Pylocarpine treatment of salivary gland Hypertrophy and dry mouth. Arch. Int. Med, 151; 1149-1152. 1991
17. Yeh, C., Fox, P.C.V., Goto, Y., Austin, H.A. Brahim, J.S. and Fox, C.H.: Human immunodeficiency virus (HIV) and HIV infected cells in saliva

- and salivary glands of a patients with sistemic lupus erythematosus. *J. Rheumatol.* 19: 1810-1812. 1992.
18. Haddad, J., Deny, P., Munz Gotheil, C.: Lymphocytic sialadenitis of Sjogren's Syndrome associated with chronic hepatitis C virus liver disease. *Lancet* 339: 321-323.1992
19. Kolf, R.S., Diestang, J.L.: Extrahepatic manifestations of hepatitis C and the association with alcoholic liver disease. *Sem. Liver Dis.* 15: 101-109.1995
20. Eguchi, K., Matsouka, N., Idda, H. and col.: Primary Sjogren's syndrome with antibodies to HTLV-1. Clinical and laboratory features. *Ann. Rheumatol. Dis.* 51: 769-776.1992
21. Garry, R.F.: New evidence for involment of retroviruses in Sjogren's syndrome and other autoimmune diseases. *Art. Rheumatol.* 37: 465-469. 1994
22. Larsch, M, Paulidis, G.: Neurologic. Complic. of Sjogren's Syndrome. *Medic. ,* 61: 247, 1982.
23. Alexander, E. L.: Sjogren's Syndrome and Anti Ro (SSA) Antibodies. *American J. Internal Med.* 98: 115, 1980.
24. Moutsopoulos, H.M., Webber, B.L.: Differences in the Clinical manifestations of SS. in the presence and absence of Rheumathoid Arthritis. *Am. J. Med. ,* 66: 773, 1979.
25. Ramos, L., Niembro, O., Segovia: Desarrollo de Síndrome Sicca en LES

- Arth. Rheumatol. , 23: 36, 1980.
26. Alarcon Segovia, O., Ibañez, S.: Síndrome de Sjögren progresivo en ESP Am. J. Med. 57: 78, 1974.
 27. Grat Wohl, A.A., Moutsopoulos, H.M., Chused, G.: Sjogren's Syndrome like after allogenic bone marrow transplantation. A. Intern. Med. , 87: 703 1977.
 28. Boling, E.P., Reveille, J.D.: Sjogren's syndrome and Hemolytic Anemia in sister. Am. J. Med. , 74: 1066, 1986.
 29. Talal, N., Schwitzer, A.: Linphadenopathy and Sjogren's Syndrome. Clin. Rheumatol. Dis. , 3: 421, 1977.
 30. Youinou, A., Papadopoulos, J., Katsikis, N.: Monoclonal immunoglobulins in the serum of patients with Sjogren's Syndrome. Clin. Exper. Rheumatol. , 6: 247, 1988.
 31. Nudenberg, B., Palatnik, S., Fernández Buzzy, R.: Síndrome de Sjögren, Clasificación. Avances en colagenopatías. Pag. 101-113, 1999.
 32. Grinspan, D.: Síndrome de Sjögren. Arch. Arg. Derm. : 35; 307-324 1985.
 33. Oxholm, P., Asmussen, K.: Classification of disease manifestations in primary Sjogren's Syndrome. Present status and a new proposal: Clin. Rheumatol. 14: 3-7. 1995
 34. Friedlander, M.H.: Ocular manifestations of Sjogren's Syndrome Kerato conjunctivitis sicca. Rheumatol. Dis. Clin. N.A. 18:591-608. 1982

35. Liotet, F. Y Van Bijsterveld, M: L'oilsec. Soc. Franc. D' Ophtalm., 37: 127:1977.
36. Norn, M.S.: Tear secretion in diseases of the eyes. Keratoconjunc. Sicca. Disease of the lacrimal System, Ectropion, Lagophtalmos, Conjunc, etc. Study by a new method lacrimal streak dilution test. Acta Ophtal. , 44:25, 1966.
37. Mishima, S., Gasset. A.: Determination of tear volume and tear flow. Invest. Ophtalmol. , 5: 264,1966.
38. Jordan, A., Baum, J.: Basic tear flow. Does it exist?
39. Liotet, F., Hamard, H.: Etude des proteines lacrimales au cours de syndrome secs. J. Franc. Ophtalmol. , 3: 263, 1980.
40. Liotet, F., Warnet, V.N.: Function al exploration of the lacrimal gland by tear electrophoresis. Ophtalmol. , 184:87, 1982.
41. Schirmer, O.: Studien zur Physiologic und Pathologic der Tränenbsonderund Tränenabfluss. Arch. Ophtalmol. 56: 197, 1903.
42. Bijsterveld, O.P., Van: Diagnostic test in Sicca Synd. Arch. Ophtalmol. , 82: 10, 1969.
43. Holly, F.J.: Tearphysiology and dry eyes: Surv. Ophtalmol. 22: 60, 1977.
44. Norn, M.S.: Dessication of the precorneal film. Corneal wetting time. Acta Ophtalmol. (KGH) 47: 865, 1969.

45. Brown, S.I., Mishima, S.: The effect of blinking on tear concentration and corneal hydration. *Invest. Ophthalmol.* , 4: 946, 1965
46. Liotet, F., Van Bijsterveld, O.P., Bletry, O.: L'oeil sec. *Soc. Franc D'Ophtal.* , 21: 28, 1977
47. Thatcher, R.V., Darougar, H.P.: Conjunctival Impression Cytology. *Arch. Ophthalmol.* , 95: 78, 1977.
48. Egbert, P., Lauber, S.: A simple conjunctival Biopsy. *Am. J. Ophthalmol.* 84: 798, 1977.
49. Herschenfeld, S., Kazdan, J.J.: Impression Cytology. In *Conjunctiv. Can. J. Ophthalmol.* , 16: 76, 1981.
50. Adams, A.D.: The morphology of human conjunctival mucus. *Arch. Ophthalmol.* , 97: 730, 1979.
51. Marner, K.: Snake-like chromatin appearance of nuclear chromatin in conjunctival epithelial cells from patient with keratoconjunctivitis sicca. *Acta Ophthalmologica (Kbh)*, 58: 849, 1980.
52. Faber, M: The causes of xerostomy. *Acta Med. Scandinav.* , 113: 69, 1943
53. Hassan, M.L., Iglesias, M, Herrera Ibarbia, G.: Aparición de componente monoclonal en Síndrome de Sjögren. Estado Pre-Linfomatoso. *Arch. Argent. Dermat.* T. 41, 239-247, 1991.
54. Aizawa, Y.; Zawadski, Z.A., Micolong, T.S., McDowell, J.W.: Vasculitis and Sjögren's Syndrome with IgA-IgG cryoglobulinemia terminatin in

- inmunoblastic sarcoma. *Am. J. Med.* 67: 160-166, 1979.
55. Estomba, D.A., Levy, D.E.: Linfoproliferación y autoinmunidad: aspectos oncológicos del Síndrome de Sjögren primario. *Rev. Asoc. Med. Arg.* Vol. 108; 4: 29-36,1995
56. Tzioufas, A.G., Katsikis, P.D., Youinof, P.Y., Moutsopoulos, H.M.: Sjogren's Syndrome: an oligo-monoclonal B cell process. *Clin. Exp. Rheumatol.* 8 (Suppl.): 17-21, 1990.
57. Talal, N., Aufdemorte, T.B., Kincaid, W.L., Sayers, B.S., Lynn, J.T.: Two patients illustrating lymphoma transition and response to therapy in Sjögren's Syndrome. *J. Autoimmunity.* 1: 171-184, 1988.
58. Zulman, J., Jaffe, R., Talal, N.: Evidence that the malignant lymphoma of Sjögren's Syndrome is a monoclonal B-cell neoplasm. *N. Engl. J. Med.* 299: 1215-1220, 1978.
59. Moutsopoulos, H.M., Costello, R., Drosos, A.A., Mavridis, A. K., Papadopoulos, N.M.: Demonstration and identification of monoclonal proteins in the urine of patients with Sjögren's Syndrome. *Ann. Rheumatol. Dis.* 44: 109-112, 1985.
60. Sugai, S., Shimizu, S., Tachivana, J., Imakoa, S., Konda, S.: A high incidence of Rheumathoid factor idiotypes in monoclonal proteins in the serum in lymphoma cells in patients with Sjogren's Syndrome. *J. Autoimmun.* 2: 471-476, 1989.
61. Gyulai, R., Kiss, M, Mehravaran, M, Kovacs, L, Pokorny, G, Husz, S, Dobozy, A.: Atypical autoinmune blistering dermatosis associated with

- Sjogren's syndrome. *Acta Derm venereol.* 82(6): 462-464, 2002.
62. Talal, N., Bunim, J.J.: The development of malignant lymphoid abnormalities in Sjogren's syndrome (reticulum cell sarcoma, pseudolymphoma, macroglobulinemia) *Am. J. Med.* 36, 529-540, 1967
63. Kassan, S.S., Thomas, T.L., Moutsopoulos, H.M., et al: Increased Risk of lymphoma in sicca syndrome. *Ann. Intern. Med.* 89, 888-892, 1978.
64. Stroehmann, A., Dorner, T., Lukowsky, A., Feist, E., Hiepe, F., Burmester, G.R.: Cutaneous T cell lymphoma in a patient with primary biliary cirrhosis and secondary Sjogren's syndrome. *J Rheumatol.* 29(6): 1326-1229, Jun 2002.
65. Manthorpe, R., Oxholm, P., Prause, J.U., Schiöd, M: The Copenhagen criteria for Sjogren's Syndrome. *Scand. J. Rheumatol. Suppl* 61: 19-21. 1986
66. Vitali, C. Y Col.: Preliminary criteria for the classification of Sjogren's Syndrome. Results of a prospective concerted action supported by the European Community. *Art. Rheum.* 36: 340-347, 1993.
67. Fox, R.I., Robinson, Ch.A., Curd, J.G. Kozin, F., Howell, F.V.: Sjogren's Syndrome proposed criteria for classification. *Art. Rheum.* 29: 577-579, 1986.
68. Greenspan, J.S., Daniels, T.E., Talal, N., Sylvester, R.A.: The histopathology of Sjogren's Syndrome in labial salivary gland biopsies. *Oral Surg.* 37: 247, 1974.

69. Fonseca, M.L.S. de, Aguilar, A., Catalan Pellet, A. C., Franco, L.G., Rodríguez Cabral, A.: Estudio comparativo entre citología de impresión ocular (CIO), biopsia bucal y test tradicionales en el Síndrome sicca. Rev. Arg. Derm. 73: 125-135, 1992
70. Sola, O., Shoenfeld, Y.: Cancer in autoimmune diseases. Semin. Arthritis Rheum. 18, 77-87, 1988

10. Índice

- 1. Resumen**
- 2. Introducción**
 - 2.a Aspectos generales del tema**
 - 2.a.a Historia**
 - 2.a.b Epidemiología**
 - 2.a.c Clasificación**
 - 2.a.d Etiopatogenia**
 - 2.a.e Manifestaciones clínicas**
 - 2.a.f Diagnóstico**
 - 2.a.g Antecedentes de la hipótesis**
- 3. Necesidad, oportunidad o conveniencia del estudio a efectuar**
- 4. Enunciado de la hipótesis**
 - 4.a Objetivos**
 - 4.a.a Objetivos principales**
 - 4.a.b Objetivos secundarios**
- 5. Material y métodos**
 - 5.a Población estudiada**
 - 5.b Recolección y registro de datos**
- 6. Resultados de los estudios realizados**
- 7. Discusión**
- 8. Conclusiones**
- 9. Referencias bibliográficas**
- 10. Índice**