

349
28



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO

FACULTAD DE ODONTOLOGIA

SINDROME DE SJÖGREN

T E S I N A

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:

CIRUJANO DENTISTA

P R E S E N T A :

GUILLERMINA RAMIREZ SOSA

ASESOR: C. D. ROCIO FERNANDEZ LOPEZ



MEXICO, D. F.

60 B4

NOVIEMBRE DE 1996

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

AGRADECIMIENTOS

- A DIOS: Por iluminar el camino, que me ha llevado a realizar uno de mis más grandes retos, Gracias señor por estar siempre a mi lado.
- A MIS PADRES: Por darme la vida, por sus consejos y regaños que me han servido para cumplir uno de mis tantos ideales, ¡Gracias mamá! por creer siempre en mí T.O.M. ¡Gracias papá! porque a pesar de todo, he podido demostrarte que puedo realizar mis sueños.
- A MIS HERMANOS: Rodolfo, Jorge, Silvia, Sergio, Enrique, Juan Carlos, Erika, pero sobre todo a Alfredo y Gustavo que me apoyaron en toda mi carrera. Gracias a todos por su cariño ¡los quiero!
- ARTURO: A La persona que tiene un significado especial en mi vida y que ha sido una parte fundamental en la realización de este sueño que hemos anhelado juntos; ¡Gracias! mi amor por tu apoyo incondicional, por tu comprensión pero sobre todo por tu AMOR.. T.O. ¡plo!
- Gracias también a NELLY, a la Sra. EMMA, y al Sr. ARTURO:
Por el apoyo incondicional que me brindaron; y por toda la lata que les di muchas gracias.
- A LAURA: Gracias por tu amistad, por tu cariño y por el apoyo que has brindado siempre Te quiero mucho.
- A EMILY: Por su valiosa ayuda.
- A CLAUDITA: Gracias por tu amistad incondicional.
- A MI ASESORA: DRA. ROCÍO FERNÁNDEZ :
Por su gran ayuda, en la elaboración de este trabajo, por que además de maestra fue una amiga muchas gracias.
- A la "UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO" y a la "FACULTAD DE ODONTOLOGÍA"
Por brindarnos la oportunidad de ser orgullosamente universitarios de esta casa de estudios, la cual nos abrió sus puertas para la realización de nuestros ideales.

GUILLE.

C O N T E N I D O

Introducción	1
Objetivos	1
Capítulo 1	
Glándulas salivales	
1.1 Generalidades	3
1.2 Clasificación	5
1.3 Desarrollo embriológico	6
1.4 Organización Histológica	7
1.5 Constitución Anatómica	14
Capítulo 2	
Saliva	
2.1 Definición	17
2.2 Composición química	17
2.3 Flora bacteriana	17
2.4 Función salival	18
2.5 Secreción Salival	19
Capítulo 3	
Antecedentes históricos del Síndrome de Sjogren	
3.1 Generalidades	24
3.2 Etiología	25
3.3 Clasificación	26
3.4 Características Clínicas	26
3.5 Métodos de Diagnóstico	30
3.5.1 Diagnóstico clínico	32
3.5.2 Diagnóstico Diferencial	32
Capítulo 4	
Tratamientos	
4.1 Con Pilocarpina	35
4.2 Con Saliva artificial	36
Capítulo 5	
Caso clínico	38
Conclusiones	41
Apéndice	42
Bibliografía	44

**GENERALIDADES DEL
SÍNDROME DE
SJOGREN**

INTRODUCCIÓN

La saliva tiene muchas funciones importantes y aunque no es esencial para el mantenimiento de la vida, contribuye en forma importante y variada al funcionamiento y protección eficientes del cuerpo.

Sin lugar a duda la saliva juega un papel importante, así como cualquier otra función orgánica que ayude a mantener un equilibrio en nuestro estado de salud, pero existen variedad de enfermedades que pueden propiciar una deficiencia en el funcionamiento de las glándulas salivales las cuales se encargan de preservar un medio óptimo de lubricación en la mucosa bucal .

Una de esas tantas enfermedades que se estudiarán en este trabajo, es el Síndrome de Sjogren's que si bien no es conocida por su nombre es reconocida por su sintomatología; es una enfermedad que no solamente ataca a glándulas salivales sino también a glándulas mucosas de la conjuntiva, boca, nariz, laringe, y vulva.

El objetivo de este trabajo es saber como Cirujanos Dentistas qué síntomas presentan los pacientes que padecen esta enfermedad, como se diagnostica y sobre todo implementar tratamientos preventivos que puedan mejorar el nivel de vida de estos individuos.

Existen diversos tratamientos que pueden mejorar la función de las estructuras afectadas por este Síndrome; los cuales se mencionarán en este trabajo, debido a la importancia que tiene establecer medios preventivos para disminuir la severidad de la sintomatología de esta enfermedad.

OBJETIVOS

- 1) Conocer la importancia, que tiene la saliva así como el funcionamiento que cumple en nuestra cavidad bucal.
- 2) Identificar las anomalías que pueden afectar el funcionamiento de las glándulas salivales en este caso el "Síndrome de Sjogren's
- 3) Ofrecer diversas opciones de tratamiento a pacientes que presenten este problema.

CAPITULO 1

GLÁNDULAS SALIVALES

1.1 GENERALIDADES

La secreción es el proceso por el cual algunas células captan moléculas pequeñas de la sangre, y las transforman por medio de mecanismos biosintéticos intracelulares en un producto más complejo; que es entonces liberado fuera de la célula. Las transformaciones químicas implicadas en la secreción son procesos activos que consumen energía.

Las células o los grupos de las células especializados en la secreción se llaman **GLÁNDULAS**.

Se definen tres categorías principales de glándulas en razón del camino por el cual liberan sus productos de secreción:

1) Las que sueltan su producto a un sistema de conductos que se abren en una superficie externa o interna se llaman (glándulas exocrinas).

2) Las que liberan su producto en la sangre o en linfa para transportarlo a células diana, situadas en otra parte del cuerpo se llaman (glándulas endocrinas).

3) Las que liberan su producto en el espacio intercelular para su simple difusión hacia las células diana situadas en su inmediata vecindad se llaman (glándulas paracrinas o para-neuronas).

Tradicionalmente los histólogos hablan distinguido tres mecanismos mediante los cuales las células descargan sus productos de secreción :

1) La secreción merocrina que se define como la liberación de su producto a través de la membrana celular en vesículas membranosas, quedando la célula intacta, de lo cual se deduce que no hay pérdida de citoplasma en el fenómeno de secreción. Se suponía que, o bien el material secretorio difundía a través de la membrana intacta, o, más probablemente, los gránulos enteros pasaban a través de discontinuidades transitorias de la membrana. La observación de la exocitosis con el microscopio electrónico nos ha mostrado como un producto puede ser liberado en masa sin que se produzca soluciones de continuidad en la membrana.

2) La Secreción apocrina implicaba la pérdida de parte del citoplasma apical junto con el material segregado. Esta forma de secreción es menos frecuente y ha sido estudiada menos a fondo.

3) La secreción holocrina consiste en la liberación de células enteras hacia los conductos excretores o en la descarga total del contenido de las células, cuando esto conlleva su destrucción completa. En las glándulas sebáceas, las cuales se desintegran y su citoplasma es vertido junto con el lípido acumulado.

Las células glandulares contienen con frecuencia gránulos o gotitas que representan la acumulación intracelular, de sus productos de secreción.

Se ha venido considerando tradicionalmente la secreción como una función de las células epiteliales, porque fue en ellas donde se pudo observar directamente con el microscopio de luz la acumulación y liberación del producto de secreción.

Del mismo modo que todas las células están continuamente realizando trabajo químico para mantener su integridad estructural y su organización interna, muchas células glandulares están sintetizando y segregando sus productos de modo continuo y a niveles mínimos.

Se les puede estimular en muchos casos para que aumenten la velocidad de liberación de su producto y gran parte de la información sobre la secreción se basa en la observación de los cambios citológicos que acompañan a la actividad estimulada o exagerada.

1.2 CLASIFICACIÓN

Además de pequeñas glándulas diseminadas en la cavidad oral, encontramos tres grandes glándulas, las llamadas glándulas Salivales que son :

- a) Parótida
- b) Submaxilar
- c) Sublingual "

Las cuales se localizan por fuera de la cavidad bucal y tienen sistemas de conductos, mediante los cuales vacían sus secreciones.

Segregan sólo cuando ciertos estímulos mecánicos, térmicos o químicos actúan sobre las terminaciones nerviosas de la mucosa bucal, o como resultado de ciertos estímulos olfatorios o psíquicos.⁴

El 90% de esta secreción es producida por la Parótida y la submaxilar, un 5% por las sublinguales y de un 5 a 10% por las glándulas salivales menores.²¹ Del 80% al 90% de la producción diaria de la saliva resulta de la estimulación de los procesos gustatorios y masticatorios, asociados con el acto de comer.

Las glándulas Salivales también se clasifican según la naturaleza de sus productos secretorios en :

1) Glándulas que contienen solo células **mucosas** : Elaboran secreciones viscosas, espesas y filiformes, ricas en polisacáridos y con escasa cantidad de proteínas; contiene mucina, generalmente de carácter no enzimático.

2) Glándulas que contienen solo células **serosas**: La secreción es un líquido claro y acuoso carente de moco y ricas en proteínas enzimáticas como amilasa, lisozima, peroxidasa, DNAasa y RNAasa así como pequeñas cantidades de polisacáridos.

3) Glándulas con secreciones **mixtas**: Contienen células serosas y mucosas, la secreción es un líquido viscoso que contiene mucina, sales y enzimas.⁴

De acuerdo con la clase de secreción, la glándula Parótida es puramente serosa, mientras que las glándulas submandibulares y sublinguales son de tipo mixto.

1.3 DESARROLLO EMBRIOLÓGICO

Su formación comienza con la proliferación de un cordón sólido celular desde el epitelio del estomodeo, dentro del ectomesénquima subyacente. Estos cordones celulares se canalizan mediante la degeneración de sus células centrales para formar el sistema ductal y las piezas secretoras terminales.

Todos los elementos formados de tal crecimiento epitelial constituyen el parénquima de la glándula salival. El ectomesénquima relacionado con el crecimiento epitelial se diferencia para formar el componente de tejido conectivo de la glándula, el que soporta al parénquima consta de una cápsula fibrosa y tabiques que dividen la glándula en lóbulos y lobulillos.

El ectomesénquima tiene que jugar un papel esencial en la diferenciación de las glándulas Salivales; dado que es necesario para la diferenciación el epitelio glandular.

La glándula Parótida empieza a desarrollarse a partir de la 4 - 6 semana de vida embrionaria, la submaxilar a la sexta semana y la sublingual y las glándulas salivales menores a la octava o doceava semanas. Las ramas de los nervios simpáticos y parasimpáticos migran a la glándula, como lo hacen las arterias y se forman las venas colectoras; debido a que la cápsula es el último componente que se diferencia de la glándula, no es infrecuente hallar tejido salival ectópico atrapado dentro de los huesos faciales, si se produce una excesiva proliferación epitelial.²¹

1.4 ORGANIZACIÓN HISTOLÓGICA

Hay ciertos rasgos comunes en la organización de las glándulas grandes. Están revestidas por una cápsula de tejido conjuntivo rico en colágeno, de donde parten septos interlobulillares que dividen la glándula en acúmulos menores de adenómeros. "

La descripción del desarrollo de una glándula salival hace que sea fácil apreciar que el parénquima de la glándula consta de una serie de conductos que finalizan en piezas secretoras terminales, muy parecidas a un racimo de uvas, siendo las uvas las piezas secretoras terminales y los tallos el sistema de conductos.

El componente epitelial de una glándula se llama *parénquima* y el componente del tejido conectivo, en el cual están incluidas las unidades secretoras y los conductos se denomina *estroma*. En consecuencia el estroma brinda sostén mediante las sustancias intracelulares y lleva vasos sanguíneos y fibras nerviosas a la glándula. El sostén para toda una glándula es proporcionado por lo siguiente: 1) una cápsula de tejido conectivo circundante y 2) separaciones de tejido conectivo que extienden a partir de la cápsula hacia el interior y dividen a la sustancia de la glándula en segmentos tabicados en tres dimensiones por tejido conectivo

En algunas glándulas las porciones secretoras, voluminosas están bastante separadas entre sí y se llaman *lóbulos*, pero si las zonas tabicadas no son muy grandes y están cercanas se denominan *lobulillos*.

En la estructura de estas glándulas se observa que están compuestas por unidades morfofuncionales denominadas adenómeros. La unidad glandular está constituida por una porción secretora, que recibe el nombre de *ácino*; formado por células epiteliales glandulares y por conductos intercalares, estriados y secretores.

En la base de las células de la porción glandular y del conducto intercalar se observan células mioepiteliales. "

Los conductos intercalados se unen para dar lugar a los conductos estriados, que se unen a su vez para formar, los conductos secretores. Finalmente, los conductos secretores se juntan para constituir el conducto secretor principal, que lleva la saliva desde la glándula hasta la cavidad bucal.

Las glándulas salivales mayores no sólo forman un conjunto de adenómeros, sino que presentan en su constitución otros componentes como: Tejido conjuntivo, vasos sanguíneos, linfáticos y nervios; los cuales atraviesan la cápsula de tejido conjuntivo y siguen septos de colágeno.

Los capilares sanguíneos y linfáticos forman redes en torno a pequeños grupos de ácinos o de conductos terminales. La irrigación principal en muchas glándulas está suplementada por una circulación colateral de vasos de pequeño calibre que entran por la cápsula.

Las fibras nerviosas se ramifican y sus extremos finales contactan con la superficie de los ácinos.

Las piezas secretoras terminales muestran gran diversidad en cuanto a tamaño, forma y número de células así como también varía de contornos circulares simples y contornos tubulares a polígonos multitubulares.

Pueden hallarse tres tipos celulares en una pieza secretora terminal: **células mucosas, células serosas**, que a menudo se hallan formando medias lunas, cubriendo las células mucosas y **células mioepiteliales**.

1) **Células mucosas**: Estas células están dispuestas en una capa sobre la lámina basal y tienen una forma cuboidea irregular, con un núcleo aplanado situado contra la base de la célula, el aparato de Golgi, las mitocondrias y el retículo endoplasmático se localizan por debajo de los gránulos de mucígeno.

La cantidad de retículo endoplasmático varía según las fases del ciclo secretor de la célula. Cuando se descarga la secreción, la célula se colapsa y quedan cerca de la superficie libre solo unos pocos gránulos de mucígeno.⁸ Su producto secretorio tiene un menor componente enzimático y sus proteínas están unidas a mayores cantidades de hidrato de carbono formando mucinas, en la porción apical de la célula. Con la iniciación del ciclo secretor los orgánulos celulares sufren cambios morfológicos que se correlacionan con la actividad de la célula.

Por lo general no muestran signos de degeneración y al parecer se recuperan por completo después de descargar su secreción.⁸

En las células en reposo, el retículo endoplasmático rugoso y otros organoides citoplasmáticos, están confinados a las caras basales y laterales de la célula. En las glándulas submaxilar y sublingual, las células mucosas poseen un sistema complejo de pliegues basales, mientras que en las glándulas labiales las células mucosas muestran interdigitaciones laterales compuestas.

2) **Células Serosas**: Son de forma cuboidea y rodean una luz tubular pequeña, contienen un gran número de gránulos de secreción muy refrigerante que se acumulan entre el núcleo y la superficie libre; segregan cantidades demostrables de polisacáridos. Después de que la glándula haya segregado durante un cierto tiempo, las células serosas disminuyen de tamaño y los pocos gránulos residuales se localizan en el citoplasma yuxtalaminal.⁸

El núcleo de estas células es esférico y se haya situado en el tercio basal de la célula. La célula serosa muestra todas las características de una célula especializada para la síntesis, el almacenamiento y la secreción de proteínas. Presenta grandes cantidades de retículo endoplasmático rugoso dispuesto en pilas paralelas empacadas basal y lateralmente respecto al núcleo ; también tiene un complejo de Golgi prominente situado apical o paranuclear. Las proteínas se sintetizan en los ribosomas del retículo endoplasmático rugoso, el material secretorio de naturaleza proteica se concentra en vacuolas condensantes y es almacenado en gránulos secretorios. Cuando se requieren estos gránulos secretorios son evacuados mediante un proceso conocido como **exocitosis**, este proceso secretor es continuo pero cíclico de modo que en cada pieza terminal las células serosas pueden ser halladas en diferentes estadios del ciclo secretor. En la glándula submaxilar, las células serosas tienen una especialización basal mas complicada que en la parótida.

Entre las células, hay clásicos complejos de unión compuestos ordenadamente por una unión estrecha, una unión intermedia y un desmosoma.

3) **Células Mioepiteliales** : Se hayan en relación con la pieza secretoria terminal y los conductos intercalados ocupando el espacio entre la lamina basal y la membrana plasmática de la base de las células epiteliales secretorias. Hay normalmente una célula mioepitelial por pieza secretoria terminal.

Cada célula consta de un cuerpo central donde se sitúa el núcleo ; existen uniones desmosomales entre las células mioepiteliales y las células secretorias subyacentes. Los procesos de la célula mioepitelial contienen muchos microfilamentos que se agregan con frecuencia para formar cuerpos densos a lo largo del trayecto de las prolongaciones. Los microfilamentos, las uniones desmosomales y los cuerpos densos se hallan todos en las células mioepiteliales y en las células musculares lisas.

Estas células tienen varias funciones, todas ellas relacionadas con la capacidad de contraerse. Una función es la de actuar como sostén para las células secretoras, evitando su sobredistensión a medida que se acumulan los productos de secreción dentro del citoplasma, otra función es la de contraerse y aumentar el diámetro de los conductos intercalares, bajando o elevando su resistencia al flujo de salida, su contracción puede ayudar a la ruptura de las células acinosas empaquetadas de secreción mucosa. El origen de las células mioepiteliales se piensa generalmente que son del epitelio ya que siempre se localizan entre la célula parenquimatosa y su lamina basal.

Una glándula Salival consta de una mezcla variada de piezas terminales acinares y tubulares.

SISTEMA DUCTAL

El sistema ductal de una glándula Salival lleva el producto de las células glandulares hasta la superficie externa de la cavidad bucal.

Este sistema comprende una variada red de conductos que se caracteriza por tener miembros progresivamente mas pequeños.

Esta red contiene tres clases de conductos:

- a) Conductos intercalares
- b) Conductos estriados
- c) Conductos terminales

El sistema no es un simple conducto pasivo, dado que participa activamente en la producción y modulación de la saliva.

CONDUCTOS INTERCALARES

Estos conductos son de pequeño diámetro y están revestidos por células cúbicas cortas, con un núcleo central y poco citoplasma, con algo de retículo endoplasmático rugoso situado basalmente y algunos complejos de Golgi situados apicalmente; en algunas ocasiones se hallan gránulos de secreción sobre todo en las células mas cercanas a la pieza terminal.

Estas células cúbicas tienen unas pocas microvellosidades que se proyectan dentro de la luz del conducto, sus bordes laterales se interdigitan entre si y se conectan por medio de complejos de unión situados apicalmente y desmosomas dispersos por debajo de los complejos de unión.

Los conductos intercalares son prominentes en las glándulas salivales que poseen secreción acuosa y por lo tanto aparecen con frecuencia en la glándula parótida.

CONDUCTOS ESTRIADOS

Estos conductos están revestidos por células cilíndricas que tienen núcleos centrales y citoplasma eosinófilo. La característica más notable son las estriaciones prominentes halladas en los extremos basales de las células, de allí el nombre que se le da al conducto.

Estas estriaciones son como indentaciones profundas de la membrana plasmática basal dentro de la célula. Los pliegues basales se extienden mas allá de los bordes laterales de la célula, por medio de una serie de podocitos que a su vez tienen extensiones secundarias complejas. Estas extensiones laterales se interdigitan de una manera complicada con las células adyacentes y al mismo tiempo proporcionan un gran incremento de la superficie de la membrana plasmática basal.

Muchas mitocondrias grandes se disponen a lo largo del eje mayor del pliegue ubicadas en el citoplasma, que esta entre los pliegues. Alrededor del núcleo se ven unos pocos perfiles de retículo endoplasmático rugoso, junto con complejos de Golgi.

El citoplasma apical contiene a menudo unas pocas vesículas dispersas, retículo endoplásmico liso, lisosomas y ribosomas libres.

La superficie luminal de la célula estriada se caracteriza por presentar pocas microvellosidades cortas y las células adyacentes están unidas por complejos de unión y adosamientos desmosómicos.

Los conductos estriados están siempre rodeados por un número de pequeños vasos sanguíneos orientados longitudinalmente.

Se piensa que las células de estos conductos estriados modifican las secreciones que pasan a través del conducto. A medida que pasan a lo largo del conducto estriado, su composición cambia a la de un líquido hipotónico con bajas concentraciones de sodio y cloro.

El plegado masivo de la membrana plasmática basal, asociado con las mitocondrias alargadas, refleja la capacidad bombeadora de sodio de la pared celular en esta localización. De esta manera, se vacía el sodio celular dentro del líquido tisular, estableciéndose un gradiente de concentración entre la célula y el líquido laminal; por lo tanto el sodio difunde dentro de las células desde el líquido laminal; al mismo tiempo hay transporte activo de potasio en dirección opuesta. Dado que se piensa que las células del conducto estriado no absorben agua bajo condiciones normales de flujo, estos cambios iónicos dan por resultado la formación de una solución hipotónica.

CONDUCTOS TERMINALES

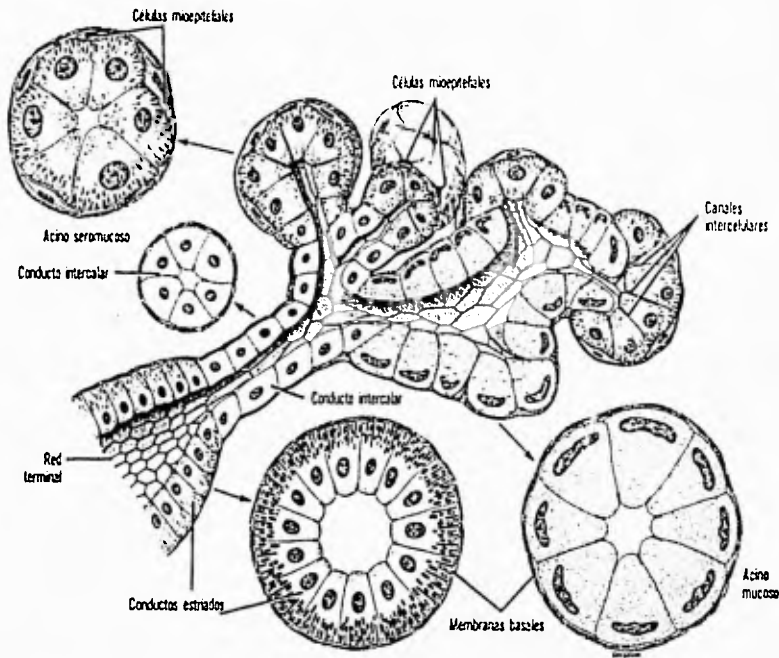
Después de pasar por los conductos estriados el líquido salival se segrega en la cavidad bucal, a través de los conductos terminales.

La histología de los conductos terminales varia, están revestidos por un epitelio pseudoestratificado que consta de células cilíndricas altas, mezcladas con una serie de pequeñas células basales. También hay células calciformes. A medida que el conducto se aproxima a la cavidad bucal, el epitelio cambia gradualmente y se transforma en un verdadero epitelio estratificado que a nivel del conducto se confunde con el epitelio estratificado de la cavidad bucal.

Los conductos excretores principales modifican la saliva final alterando la concentración de electrolitos y quizá mediante la adición de un componente mucoide.

Células eosinófilas especiales, llenas de mitocondrias, tienden a localizarse en los conductos, especialmente en las glándulas mucosas (estas células se conocen como oncocitos).

A medida que el conducto se hace mas pequeño, el epitelio es al principio cilíndrico simple, después cuboideo y finalmente plano



Dibujo esquemático de un adenómero de la glándula submaxilar. La porción secretora está constituida por ácidos de células serosas y túbulos de células mucosas. En las células serosas se observan, en la región basal, acúmulos de ergastoplasma, núcleo redondo y gránulos de secreción. En las células mucosas, el núcleo se presenta contenido en la base y el resto de citoplasma está lleno de grandes vesículas que contienen moco. Células mioepiteliales rodean los ácidos. Los conductos intercelulares son cortos y revestidos por epitelio cúbico, mientras que los conductos estriados presentan células altas.

VASOS SANGUÍNEOS Y LINFÁTICOS

En el tejido conjuntivo reticular intersticial de las glándulas salivales hay fibroblastos y macrófagos, con algunas células adiposas dispersadas, sueltas o en pequeños grupos. Las células plasmáticas aparecen frecuentemente y en ocasiones también se encuentran linfocitos pequeños. Los vasos sanguíneos más grandes acompañan a los conductos mayores. Hay redes laxas de capilares que rodean a los conductos y a las porciones terminales.

INERVACIÓN

Cada glándula salival está inervada por terminaciones nerviosas sensitivas y por dos clases de nervios secretores eferentes, parasimpáticos y simpáticos. Las fibras preganglionares

parasimpáticas para las glándulas submandibular y sublingual van incluidas en la cuerda del tímpano hasta el ganglio submaxilar. Las fibras preganglionares simpáticas van hacia el ganglio cervical superior. De aquí las fibras posganglionares siguen a lo largo de la arteria carótida.

La glándula Parótida recibe sus fibras secretoras del nervio glossofaríngeo. En el tejido intersticial, a lo largo del trayecto de los vasos sanguíneos se encuentran plexos de fibras miélicas (preganglionares y sensoriales) y amielínicas y cerca de los grandes conductos, grupos de células nerviosas simpáticas multipolares. En la superficie externa de las porciones terminales, las fibras amielínicas forman una red que emite pequeñas ramillas a través de la lámina basal.

Estas forman un segundo plexo, que envía ramas que penetran entre las células glandulares, se ramifican y terminan en la superficie de las células glandulares mediante pequeños engrosamientos terminales.

La estimulación de los nervios parasimpáticos de la glándula submaxilar produce la secreción de una abundante saliva fluida, rica en agua y sales. La estimulación del nervio simpático produce, por el contrario, una pequeña cantidad de saliva densa.

1.5 CONSTITUCIÓN ANATÓMICA

GLÁNDULAS MAYORES

A cada lado se encuentran tres glándulas salivales que son, de atrás hacia adelante; la *Parótida*, la *Submaxilar* y la *Sublingual*.

GLÁNDULA PARÓTIDA

La glándula Parótida es la mas voluminosa de las glándulas salivales. Esta situada por detrás de la rama ascendente de la mandíbula; por debajo del oído auditivo externo, por delante de la apófisis mastoideas y estiloides..

La Parótida llena una excavación profunda, llamada celda parotídea y su superficie se adapta exactamente a las partes de la celda. Esta celda es irregularmente prismática triangular y presenta una cara externa, una cara anterior y tres bordes, anterior, interno y posterior.

Vasos y nervios de la Parótida

Las arterias de la Parótida son ramas parotídeas de la carótida externa y de la auricular posterior.

Las venas drenan en la yugular externa y en la comunicante intraparotídea.

Los linfáticos van hacia los ganglios parotídeos. Los nervios proceden del auriculotemporal, de la rama auricular del plexo cervical superficial y del simpático anexo a la carótida externa.

El conducto excretor de la Parótida, llamado conducto Parotídeo o conducto de Stenon el cual emerge el borde anterior de la glándula un poco por encima de su parte media.

GLÁNDULA SUBMAXILAR

La glándula Submaxilar esta situada en la porción lateral de la región suprahiodea y ocupa la depresión angulosa comprendida entre la cara interna del maxilar inferior por un lado y los músculos suprahiodeos, la cara lateral de la base de la lengua y la faringe por otro.

Esta contenida en una excavación osteomusculoaponeurótica, llamada celda Submaxilar. La glándula Submaxilar y su celda, la cual ocupa, tiene evidentemente la misma forma y presenta ambas tres caras, tres bordes y dos extremidades. El conducto excretor de esta glándula es el conducto Submandibular o conducto de Wharton .

Vasos y nervios de la Glándula Submaxilar

Las arterias de la glándula Submaxilar proceden de la vena facial y de la submentoniana. Las venas drenan hacia la vena facial.

Los linfáticos drenan hacia los ganglios submaxilares y a los ganglios superiores de la cadena yugular interna.

Los nervios proceden del ganglio submaxilar, del nervio lingual y de la cuerda del tímpano por intermedio del lingual.

GLÁNDULA SUBLINGUAL

La glándula Sublingual esta situada en el piso de la boca, por debajo de la mucosa del surco alveololingual.

Es alargada en sentido del surco alveololingual, aplanada transversalmente y ligeramente afilada en sus extremidades, su coloración es semejante a la de la glándula Submaxilar.

En la glándula Sublingual se distinguen una cara externa, una interna, un borde superior, un borde inferior y dos extremidades, una anterior y otra posterior.

La glándula Sublingual es una aglomeración de glándulas y posee tantos conductos excretores como pequeñas glándulas que se agrupan. Se cuentan de 15 a 30 conductos excretores. Uno de ellos, el más voluminoso llamado conducto Sublingual, de Rivinius o de Bartolini.

CAPITULO 2

SALIVA

2.1 DEFINICIÓN

Es un líquido especializado de las secreciones de las distintas glándulas salivales.

2.2 COMPOSICIÓN

Es un líquido viscoso, incoloro, opalescente, que contiene agua en un 99% , mucoproteína, inmunoglobulina, hidratos de carbono y algunos componentes inorgánicos como: calcio, fósforo, sodio, potasio, magnesio, cloruro y trazas de hierro y yodo. También contiene enzimas especialmente (amilasa), lipozima, IgA, estereasa, ribonucleasa, lipasa, calicreína, peroximidasa, lactoperoxidasa, tromboplastina, factor de crecimiento nervioso (FCN) , factor de crecimiento epidérmico (FCE), proteínas que unen al calcio, eritropoyetina y sustancias de grupo sanguíneo, se pueden encontrar en pequeñas cantidades: glucosa, urea, lípidos, CO₂ e incluso ciertas hormonas como la insulina y cortisol, estas últimas entran a la saliva por proliferación pasiva a partir de la sangre.

La composición de la saliva varía según su composición química y grado de participación de las distintas glándulas en su producción. Incluso la secreción de una misma glándula puede cambiar mucho dependiendo de los estímulos que actúan sobre la mucosa bucal, como por ejemplo: los diferentes tipos de alimentos.

El pH de la saliva depende de la concentración de bicarbonato; en la saliva no estimulada el pH final del líquido producido es muy bajo en comparación con el de la saliva estimulada en que el pH final puede alcanzar cifras de 7.6 a 7.8.

Se ha estimado que la saliva contiene aproximadamente unas 6 a 600x10³ células bucales escamosas por mililitro, 25 a 650x 10³ leucocitos por mililitro y un contenido bacteriano variable entre 600 y 700 por mililitro.

El volumen normal de la saliva es de 1 a 1.5 litros al día y en mililitros es de alrededor de 600 a 1200 ml. ⁸

La saliva contiene siempre células epiteliales planas, descamadas y las llamadas corpúsculos salivales. Estos últimos proceden de los nódulos linfoides de la lengua y de las amígdalas y son linfocitos o granulocitos en degeneración. ¹¹

2.3 FLORA BACTERIANA

Aunque siempre hay bacterias presentes, las heridas en la boca rara vez se infectan. Este hecho sugiere que la saliva contiene algún medio que mantiene bajo control a las bac-

terias perjudiciales y que los organismos normalmente presentes en la boca son aquéllos que se han hecho resistentes a la inhibición salival.

La saliva tiene cierta acción mecánica en la eliminación de bacterias de la boca y en su transporte al estómago donde la mayoría son muertas y digeridas por el jugo gástrico. Aunque el crecimiento bacteriano sobre ciertas superficies de la boca se restringe considerablemente por este medio, quizá tiene poco efecto sobre las bacterias en lugares protegidos como las grietas entre los dientes. El examen microscópico de los frotis de saliva muestra la presencia de leucocitos fagocíticos y aunque la mayoría se desintegran, puede demostrarse la presencia de bacterias dentro de las células que permanecen vivas.

Se han descrito dos propiedades de la saliva que pueden estar relacionadas a su poder antibacteriano:

- 1) La saliva aumenta la permeabilidad capilar
- 2) La saliva mixta posee actividad leucotáctica, o sea el poder de atraer leucocitos polimorfonucleares; la cual se reduce considerablemente después de cepillar los dientes y el dorso de la lengua. La actividad se recupera en 1 a 3 hrs. en los distintos individuos.

La "leucotaxina" es producida por las enzimas proteolíticas de las bacterias que actúan sobre las proteínas de la saliva.

Fleming en 1922 descubrió en las lágrimas, la secreción nasal, la saliva y en la mayoría de los tejidos y fluidos corporales, una sustancia que mata y disuelve el organismo *Micrococcus lysodeikticus* y más lentamente, muchas otras especies de bacterias; Esta sustancia se llama "lisozima" o "muramidasa".

Algunos organismos son incapaces de sobrevivir en la boca porque se destruyen en presencia de otros organismos salivales.

El peróxido de hidrógeno y el ácido láctico (que se dice tiene propiedades bacterianas superiores a las que podrían explicarse por su pH) son productos de las bacterias salivales que antagonizan con otras bacterias en la flora oral.

Ciertos estreptococos orales sintetizan bacteriosinas; sustancias bactericidas que son activas contra determinadas variedades de las mismas especies o de especies muy relacionadas a las que producen; las bacteriosinas se producen en la boca y pueden influir sobre las variedades particulares que florecen en este medio.

2. 4 FUNCIÓN SALIVAL

- 1.- Protección de la cavidad
- 2.- Función digestiva ya que contiene una enzima, la amilasa que degrada el almidón
- 3.- Sirve a modo de lubricante y su contenido en glucoproteínas, que le da una propiedad mucinosa, protege la mucosa de revestimiento formando una barrera contra estímulos nocivos, toxinas microbianas y traumatismos menores

4.- Su consistencia líquida también aporta un lavado de tipo mecánico que arrastra bacterias no adherentes y residuos acelulares, limita la disponibilidad de microorganismos acidogénicos de la placa

5.- Tiene una acción Tampón que protege la cavidad bucal de dos formas:

a) La acción neutralizante de la saliva evita que las bacterias potencialmente patógenas colonicen la boca, negándoles condiciones ambientales óptimas para ello.

b) Los microorganismos de la placa pueden producir ácido a partir de azúcar los cuales, si no son rápidamente tamponados y lavados por la saliva son capaces de desmineralizar el esmalte. Gran parte de la capacidad tampón de la saliva reside en sus iones de fosfato y bicarbonato.

La saliva también juega un papel en el sentido del gusto el cual, permite reconocer sustancias nocivas, la saliva contiene una protelna llamada gusteno que se cree que es necesaria para el crecimiento y la maduración de los corpúsculos gustativos .

La *lizozima* es una enzima que puede hidrolizar las paredes celulares de algunas bacterias (es decir destruir la pared de las células bacterianas). Los anticuerpos también están presentes en la saliva. La principal inmunoglobulina salival es IgA que posee la capacidad de aglutinar microorganismos.

La saliva se halla saturada por iones de calcio y fosfato cuya precipitación espontánea se evita mediante un grupo de protenas salivales ricas en prolina y una en especial que es la estaterina.

Cuando la saliva se mezcla experimentalmente con sangre el tiempo de coagulación puede acelerarse mucho; aunque el coágulo resultante es menos sólido que lo normal.

2. 5 SECRECIÓN SALIVAL

Como ya se habla dicho anteriormente, una de las principales funciones de las glándulas salivales es secretar *saliva*, la cual humedece y lubrica la boca y los alimentos. Esta función es realizada por el agua y las glucoproteínas que entran en la composición de la saliva. Tales sustancias son sintetizadas principalmente por las células mucosas y en menor cantidad, por las células seromucosas. Se sabe que las parótidas, submaxilares y sublinguales contribuyen respectivamente con 25, 70 y 5% de la saliva total producida por el hombre.

Otra actividad importante de estas glándulas en el hombre es iniciar la digestión de los glúcidos, mediante la acción enzimática de la amilasa salival. Se estima que el 70% del almidón ingerido es hidrolizado por la amilasa. Esta digestión se inicia en la boca, pero continúa principalmente en el estómago antes que el bolo alimenticio haya sido acidificado por el ácido clorhídrico, fenómeno que inhibe la actividad amilolítica.

La función de los conductos intercalares es desconocida, no obstante que sus células presentan gránulos de secreción en algunas especies de mamíferos. La saliva producida por las células secretoras del adenómero es isotónica en relación a la sangre, pero a medida que la saliva pasa por los conductos hay resorción de sodio y excreción de potasio. Esta pecu-

liaridad explica el hecho de que la saliva tomada de la boca no solo sea hipotónica, sino que también contenga más potasio y menos sodio que la de la sangre.

La función principal de la enzima lisozima, segregada por las células serosas de las glándulas salivales, es destruir la pared de las células bacterianas. Deprivadas de sus paredes, los iones de tiocianato, presentes en la saliva, penetran más fácilmente en su interior y las matan.

El tejido conjuntivo del estroma y de los septos interlobulillares de las glándulas contienen linfocitos y células plasmáticas. Estas últimas producen inmunoglobulinas, fundamentalmente IgA. Esta forma un complejo con la pieza secretora sintetizada por las células serosas de los ácinos y el complejo IgA-pieza secretora se expulsa a la saliva, donde participa en la defensa inmunológica contra las bacterias de la cavidad bucal.

Los ácinos salivales elaboran una secreción primaria constituida por moco, enzimas y también iones. La concentración iónica de este líquido se modifica en gran parte por transporte activo de ciertos iones que lleva a cabo el epitelio de los conductos. El ion bicarbonato es segregado activamente por las células ductales cercanas a los ácinos que tienen anhidrasa carbónica que cataliza la combinación del agua y el dióxido de carbono para formar ácido carbónico. Los iones bicarbonato resultantes son segregados, mientras que en la misma región se absorben iones cloruro. Además se segregan activamente iones potasio, mientras que se absorben iones sodio a lo largo de todo el sistema ductal. Como resultado de estos procesos de transporte activo y de intercambio de iones, la concentración de sodio y de cloruro en la saliva es solo una octava parte de la del plasma sanguíneo, mientras que la concentración de potasio es de siete veces y la de bicarbonato tres veces más grande que en el plasma.

Al actuar sobre el sistema de conductos salivales, aumenta en gran medida la reabsorción de sodio y la secreción de potasio.

Síntesis y liberación de los Productos Secretorios

Las células glandulares contienen con frecuencia gránulos o gotitas que representan la acumulación intracelular, de sus productos de secreción. Del mismo modo que todas las células están continuamente realizando trabajo químico para mantener su integridad estructural y su organización interna, muchas células glandulares están sintetizando y segregando sus productos de modo continuo y a niveles mínimos. Cuando las células glandulares son estimuladas disminuye el número de gránulos secretorios de su citoplasma a la vez que crece el flujo de secreción de sus productos. Después de la eliminación de los gránulos, la sustancia basófila del citoplasma parecía hacerse más llamativa, el aparato de Golgi se hipertrofiaba, el núcleo aumentaba ligeramente de volumen y el nucleólo se agrandaba. Cuando los gránulos de secreción comenzaban a reaparecer, lo hacían en la inmediata vecindad del aparato de Golgi y por ello este orgánulo se consideró como lugar de concentración del material sintetizado en alguna otra parte del citoplasma.

CAPITULO 3

**ANTECEDENTES
HISTÓRICOS DEL
SÍNDROME DE
SJOGREN**

ANTECEDENTES HISTÓRICOS

La historia del Síndrome de Sjogren's se divide en tres periodos :

- 1) Clínico (1888-1950)
- 2) inmunológico (1950-1980)
- 3) molecular (1890- actualmente)

Cada periodo representa un suceso importante para la medicina.

El periodo clínico comenzó con las observaciones de un médico cirujano las cuales fueran reportadas a la Sociedad Médica local en 1888.

En enero 23 de 1888 el Dr. Johan Mikulicz informó a la Sociedad de Medicina Científica de Konigsberg, el caso de un hombre de 42 años del Este de Prusia el cual presentaba una inflamación bilateral indolora de las glándulas lacrimales, parótidas y submandibulares ; ninguna presentaba aumento de volumen en el nódulo linfático u organomegalia.

Dentro de los aspectos clínicos, el paciente no podía levantar sus párpados completamente. Presentaba un tumor del tamaño de un huevo de gallina; era palpable debajo de cada ángulo de la mandíbula. Debido a estas alteraciones, tanto en glándulas lacrimales, como en submandibulares, se realizó primero la eliminación parcial de estas glándulas, pero los tumores recurrieron rápidamente, entonces se realizó la eliminación total de las glándulas lacrimales y submandibulares.

Aparentemente el paciente había mejorado pero meses después falleció de peritonitis.

Todas las muestras quirúrgicas contuvieron numerosas células pequeñas y redondas, sugestivas de linfoma.

Otra referencia fue la de un paciente varón que presentaba hinchazón bilateral de las glándulas salivales y lacrimales, donde se pensó que se debía a un aumento de la IgM ó a una hiperviscosidad.

En marzo 9 de 1888 en Londres el Dr. Hadden estudió ante la Sociedad Clínica el caso de una mujer de 65 años quien se quejó varios meses de resequedad bucal, la deglución era difícil, presentaba la lengua roja, agrietada y su piel tenía aspecto de piel de cocodrilo, absolutamente seca, en el interior de las mejillas paladar duro y blando eran también bastantes secos. Tenía la sensación de retener el azúcar y la sal sobre su lengua.

Después de un tratamiento con Pilocarpina, se empezó a observar una mejoría; ya que la boca presentaba un medio más húmedo.

Leber en 1882 presentó un caso clásico de xerostomía en una paciente anciana donde describió filamentos y queratitis.

Hower en 1972 enfatizó la revelación de queratitis y artritis.

Gougerot trabajando en un hospital de San Louis en París informó en 1926 el caso de tres pacientes con atrofia progresiva de las glándulas salivales y las glándulas mucosas de la conjuntiva, boca, nariz, laringe y úvula, las cuales agrupó en un síndrome.

Los informes de casos en los que se asocia boca seca, ojos secos y artritis eran ya numerosos y comenzaron a aparecer en la literatura médica.

Henrich Sjogren nació en 1899 en Estocolmo y se recibió en el Instituto de Karolinska en 1927, él era consciente de informes de casos anteriores y en 1933 publicó una relación en que 13 de 19 pacientes con ojos secos también tuvieron artritis.

Sjogren hizo dos contribuciones importantes a esta enfermedad. Uso Rosa bengala para manchar las lesiones de córnea e introdujo el término "Keratoconjuntivitis" seca (KCS) para describir las manifestaciones que presentaba a nivel del ojo, también desempeño importantes estudios patológicos y comprendió que este era un desorden sistémico generalizado.

A causa de su interés y entusiasmo, el Síndrome de Sjogren's continúa recibiendo atención a través del mundo y es el tema de numerosos estudios en los campos de la medicina.

Allí se cuestionó la relación entre la enfermedad descrita por Mikulicz y la enfermedad descrita por varios médicos ojo seco-boca seca y artritis a este conjunto de manifestaciones se le dio el nombre de Síndrome de Sjogren's. Este punto era resuelto por Morgan y Castleman quienes concluyeron después de examinar las muestras patológicas, que la enfermedad de Mikulicz y el Síndrome de Sjogren's eran la misma enfermedad.

Ellos afirmaron que la condición caracterizada por el aumento crónico de las glándulas salivales y lacrimales que en el pasado era conocida como enfermedad de Mikulicz puede ser una variante del complejo más grande del síntoma, en el síndrome de Sjogren's.

El estudio subsiguiente ha demostrado que los pacientes con Síndrome de Sjogren's presentan el riesgo de presentar o desarrollar linfomas y que los grupos de células B monoclonales son un aspecto característico del SS.

En 1976 Anders Bjelle un sueco reumatólogo director de la Universidad de Reumatología en UMEÅ, organizó un Simposium por primera vez del SS; donde Henry Sjogren con 77 años de edad fue el expositor.

Sjogren dio una exposición interesante; donde nombra las primeras manifestaciones del SS.

Desde sus primeros orígenes en la literatura Médica, al final del último siglo, la historia del SS sigue dos patrones:

1) En uno presenta boca seca- ojo seco- artritis donde se vincula con las enfermedades reumáticas autoinmunes.

2) Donde se presenta una infiltración linfocítica glandular y extraglandular que

puede desarrollar un pseudolinfoma o linfoma. Los dos patrones se manifiestan en la enfermedad que conocemos hoy como SS.

La historia del SS desde 1950 es paralela a la historia de la inmunología enfocándose principalmente en la inmunidad humoral en donde se habla del Factor Reumatoide, el Factor antinuclear y la relación especial entre SS y el anti-Ro (SS-UNAS) y anti-La (SS-B).

Entonces vino el interés en la inmunidad celular, la histocompatibilidad de genes y las respuestas de anticuerpos.

Hoy nosotros estamos en la era molecular, buscando activamente la evidencia para apoyar una teoría virosa de patogénesis.

3.1 GENERALIDADES

El Síndrome de Sjogren's es una exocrinopatía, autoinmune que se caracteriza por la disminución del fluido lacrimal y salival, causado por una inflamación de las glándulas lacrimales y salivales. En consecuencia la resequedad bucal y lacrimal; lo que provoca lesiones de las membranas; que son destruidas por la infiltración de linfocitos.

Esta existe como una forma primaria con xerosis o como una forma secundaria que incluye la asociación con otras enfermedades autoinmunes, principalmente artritis reumatoide, en un 30%-60%, se considera una enfermedad común entre mujeres de edad media, (40-60 años).⁴

Los pacientes presentan sensación de quemazón y escozor en los ojos y esta afectada la producción de lágrimas, presentan dificultad para hablar y deglutir y una elevada incidencia de caries dental. Pueden estar aumentadas de tamaño las glándulas parótidas, puede afectarse también cualquier región revestida de mucosa, como por ejemplo, la nariz, la garganta, la laringe, los bronquios o la vagina. Otras características son: pancreatitis, pleuritis, vasculitis, acidosis tubular renal y nefritis intersticial crónica. Existe una elevada incidencia de linfoma maligno.

El factor reumatoide (70%) y otros anticuerpos (anticuerpos anti-Ro y anti-La) pueden estar presentes.⁵

Varias teorías acerca de este síndrome han sido discutidas durante años. Mientras que el fenómeno parecía ser autoinmune, el agente inicial permanece aún sin conocerse.

Una hipótesis establece que un virus puede infectar las células epiteliales de las glándulas salivales; sin embargo esta teoría está todavía en disputa. Por la falta de precisión y sensibilidad en los diagnósticos, ninguna opinión ha sido alcanzada concerniente a algún diagnóstico específico para probar o desaprobar una etiología viral.

Una hipótesis viral, sin embargo, permanece como una posibilidad donde antígenos

virales en la superficie celular epitelial puede producir series de péptidos, los cuales subsecuentemente se asocian.⁴

3.2 ETIOLOGÍA

Se desconoce la causa específica, aunque las numerosas alteraciones inmunitarias indican una enfermedad de gran complejidad.

Este Síndrome quizá se deba a una reacción inflamatoria crónica de origen autoinmunitario, que puede limitarse a las glándulas exocrinas o extenderse hasta incluir trastornos sistémicos del tejido conectivo.²¹

En tiempo reciente se implicó a los virus, en particular al virus de Epstein Barr como posible agente viral de esta enfermedad; las razones para esto incluyen el hecho de que tales virus han sido encontrados en las glándulas salivales y en la región orofaríngea.

Adicionalmente estos virus pueden reproducirse en las glándulas salivales logrando un estado de latencia en la orofaringe. También este virus puede infectar linfocitos B, los cuales a su vez pueden producir el tipo característico de secreción inmunoglobulina policlonal y anticuerpos vistos en el citado síndrome.

Talal, en 1970 presentó un modelo de trabajo para la etiología del SS, basándose en estudios efectuados con ratones de Nueva Zelandia. Propuso la existencia de una predisposición genética en ciertos individuos que originarla una reacción autoinmune anormal para un virus.¹²

Recientemente otros virus, incluyendo el citomegalovirus, enterovirus y retrovirus, han sido considerados como posibles iniciadores del Síndrome. Mientras un factor viral puede jugar un rol en las alteraciones glandulares vistas en la enfermedad, existen otros factores operando en la patogénesis. El Síndrome de inmunodeficiencia (HIV) ha mostrado tener la sintomatología del Síndrome de Sjögren's.

Esta posibilidad se ha hecho cada vez más probable por informes que indican que este tipo de pacientes con (HIV) se presentan infiltrados de las glándulas salivales y tumefacción de la Parótida, similares a las que se observan en SS. En la actualidad debe añadirse la afección relacionada con (HIV) en el Diagnóstico diferencial de todo paciente con tumefacción Parótida.¹²

3.3 CLASIFICACIÓN

Existen dos formas esenciales :

SÍNDROME DE SJOGREN'S PRIMARIO

Con la demostración de queratoconjuntivitis seca y xerostomía en pacientes con rasgos clínicos y biológicos de trastorno autoinmune.

SÍNDROME DE SJOGREN'S SECUNDARIO

Asociado muy frecuentemente a la artritis reumatoide (AR), cuya prevalencia está próxima al 40%, teniendo los pacientes portadores de esta asociación con más frecuencia manifestaciones extra articulares, mayor elevación de la VSG, FR positivo, anemia crónica y a menudo anticuerpos antinucleares.

En otras enfermedades como en el 40% de los pacientes con lupus eritematoso sistémico, un 30% de los que padecen esclerodermia y aproximadamente un 10% de los que tienen polimiositis, se asocia un Síndrome de Sjogren.

Entre estos dos tipos de Síndrome de Sjogren, se citan algunas diferencias serológicas, genéticas y clínicas.

En el Síndrome de Sjogren primario se han descrito anticuerpos circulantes frente al antígeno nuclear SSB, los cuales prácticamente no se encuentran en el Síndrome de Sjogren secundario.

El estudio de los antígenos de histocompatibilidad muestra el hallazgo frecuente de los antígenos HLA-B8 y HLA-DR3 en el Síndrome de Sjogren primario y en el asociado a lupus eritematoso sistémico. Por otra parte, los pacientes con Síndrome de Sjogren secundario presentan con mayor frecuencia HLA-DR4.

Clínicamente los pacientes con síndrome de Sjogren primario tienen con mayor frecuencia parotiditis recidivante, hipertrofia parotídea progresiva, fenómeno de Raynaud, púrpura, adenopatías, esplenomegalia, miositis y compromiso renal.

Por otra parte en el Síndrome de Sjogren secundario son más frecuentes la afectación ocular y el hallazgo de FR, aumento de IgM e inmunocomplejos circulantes.¹⁵

3.4 MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El Paciente presenta la boca seca y las glándulas salivales pueden o no estar agrandadas. La lengua puede estar fisurada, la caries dental es predominantemente cervical pero puede también afectar los bordes incisivos y anular las coronas de los dientes.

La deglución puede ser difícil, el factor reumatoide puede presentarse como artritis erosiva, nódulos subcutáneos y esplenomegalia; las parótidas se agrandan y en algunos pacientes se desarrollan linfomas.

Como resultado de la xerostomía, muchos síntomas secundarios son precedidos por descubrimientos sutiles, incluyendo alteraciones en el sentido del gusto ya que puede haber intolerancia a muchos alimentos y a temperaturas extremas, inhabilidad para usar dentaduras postizas debido a la falta de retención de estas por la ausencia de fluido, lo cual es crítico para el mantenimiento de la tensión superficial, niveles variados de disfagia y un elevado nivel de caries dental, además tenues manifestaciones de candidiasis oral pueden aparecer, presentando Eritema generalizado con o sin evidencia de fermentación.

La mucosa del paladar puede llegar a ser eritematosa en un patrón homogéneo.

Manifestaciones oftalmológicas

Los síntomas más comunes son: la sensación de cuerpo extraño, fotosensibilidad, fatiga ocular y sensación de visión borrosa.

Con frecuencia se produce un aumento de la glándula lacrimal, así como ulceración de la córnea, vascularización u opacificación y solo excepcionalmente perforación. Las lesiones más características son queratitis filamentosa (filamentos adheridos a la córnea) y queratitis punctata (erosiones puntiformes).

Manifestaciones respiratorias

La sequedad puede afectar la nariz, la faringe posterior, la laringe y el árbol traqueo-bronquial y puede conducir a epistaxis, rinitis, otitis media recurrente, bronquitis o neumonía. La sequedad puede condicionar alteraciones como atelectasias laminares, neumonitis por aspiración, fibrosis pulmonar y a veces, bronquiolitis obliterante.

Manifestaciones musculoesqueléticas

La artritis del síndrome de Sjogren es similar a la artritis Reumatoide clásica con sus rasgos clinicopatológicos y radiográficos. Con alguna frecuencia se asocia con debilidad muscular y a veces dolor a la presión muscular, que recuerda la semiología de una polimiositis y que puede cursar con una ligera elevación de las enzimas musculares.

Manifestaciones neurológicas

No es infrecuente una neuropatía periférica, que puede iniciarse en forma de mononeuritis o de una polineuropatía sensitivomotora.

Puede aparecer parálisis facial, neuralgia del trigémino; se ha descrito afectación del sistema nervioso central y trastornos psíquicos muy similares a los del lupus eritematoso sistémico.

Manifestaciones nefrourológicas y ginecológicas

Se ha descrito la glomerulonefritis membranosa y mesangial con microhematuria, proteinuria y síndrome nefrótico, con hipertensión o sin ella. Con mayor frecuencia se observan anomalías de los túbulos renales, clínicamente sintomáticas o latentes, entre las que se cuentan la diabetes insípida, la acidosis tubular renal (distal).

La sequedad de vagina y vulva pueden producir prurito vaginal y dispareunia. Es frecuente la candidiasis vaginal.

Manifestaciones cardiovasculares

La afectación más frecuente es la pericarditis, que puede cursar con derrame pericardio.

Manifestaciones inmunohematológicas

Aproximadamente la mitad de los pacientes con Síndrome de Sjogren tienen hipergammaglobulinemia y en ocasiones crioglobulinemia de tipo mixto, en especial en pacientes con glomerulonefritis o pseudolinfoma.

El FR está presente en más del 90% de los casos y el fenómeno LE ocurre en un 20% de los pacientes que tienen también AR. La presencia de múltiples autoanticuerpos séricos es un rasgo característico del SS.

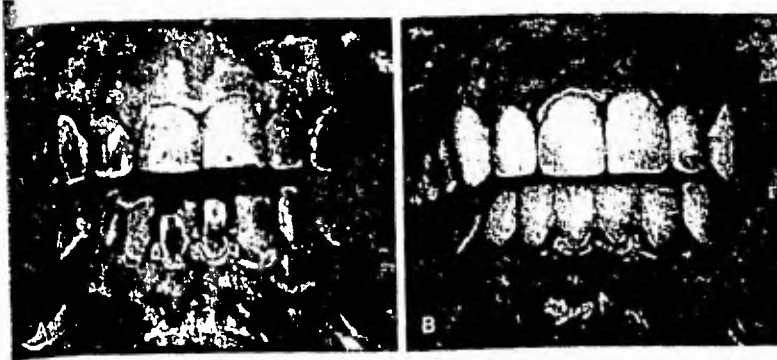
Entre los más selectivos se encuentran anticuerpos contra el citoplasma de las células de los conductos salivales. Puesto que guarda una correlación inversa con el grado de infiltración linfocitaria de las glándulas salivales, presumiblemente se trata de anticuerpos bloqueantes.

Son peculiares los tres autoanticuerpos del grupo ENA en el suero de los pacientes con SS, a los que se ha denominado anti-SSA, anti-SSB y anti-SSC. Los primeros también conocidos como anticuerpos anti-Ro, aparecen en el SS primario (70%) y en el asociado a lupus eritematoso sistémico (73%). Se ha observado relación entre el hallazgo de estos anticuerpos y el desarrollo de manifestaciones sistémicas. Los anticuerpos anti-SSB son más específicos del Síndrome de Sjogren primario y podrían establecer una mayor incidencia al desarrollo de un pseudolinfoma. Los anticuerpos anti-SSC aparecen esporádicamente en el síndrome de Sjogren asociado a AR.

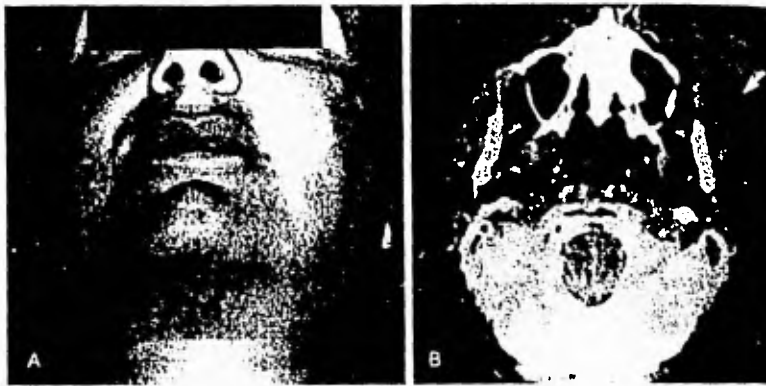
En un 80% de los pacientes pueden detectarse inmunocomplejos circulantes y excepcionalmente síndrome de hiperviscosidad asociado al FR.

En algunos pacientes, la proliferación no se limita al tejido glandular, sino que se generaliza en mayor medida, afectando nódulos linfáticos regionales o pulmón, riñón, bazo, médula ósea, músculo o hígado. Cuando ocurre esta infiltración extraglandular, la enfermedad puede simular afecciones linfoproliferativas malignas, como el linfoma o la macroglobulinemia de Waldenström. Los rasgos que sugieren la posibilidad de una proliferación extraglandular en un paciente con síndrome de Sjogren son los siguientes :

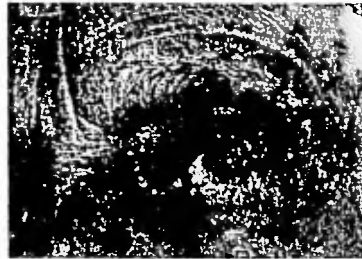
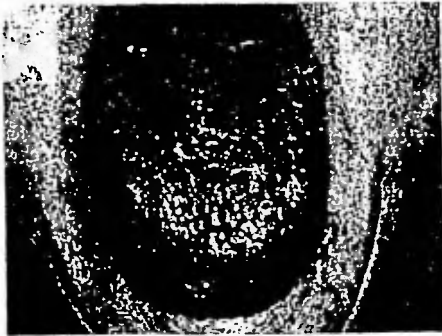
Linfadenopatía generalizada, hepatosplenomegalia, infiltrados pulmonares, leucopenia, hipergammaglobulinemia, macroglobulinemia sérica elevada, insuficiencia renal, púrpura y vasculitis.¹⁵



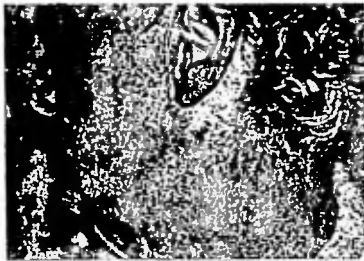
A. Paciente que muestra caries cervicales extensas secundarias a xerostomía por síndrome de Sjogren. B. el mismo paciente después de tratamiento dental.



A. Tumorción bilateral de la parótida asociada con SS. B. tomografía axial que muestra crecimiento bilateral simétrico de la glándula parótida y un ganglio linfático periparotídeo aumentado de tamaño.



Los síntomas orales del SS aparte de la sequedad de la boca, consiste en una mucosa oral fina y atrófica, a menudo junto con una lengua lobulada



La hinchazón de las glándulas salivales parótidas es un hallazgo inconstante y la hinchazón relacionada con el tejido de las glándulas salivales submaxilares es rara.

3.5 MÉTODOS DE DIAGNÓSTICO

Los métodos de diagnóstico para evaluar los componentes de la saliva en el Síndrome de Sjogren incluyen biopsia de glándulas salivales, (sialometría) medida del rendimiento de la saliva, (sialoquímica) cuantificación los componentes de la saliva, (sialografía y la sientigrafía) que estudia a las glándulas con aspectos radiográficos.

1) Examinación Intraoral : Se puede realizar una inspección visual de los contornos cervicales faciales de las glándulas por medio de palpación, donde se puede observar una ligera inflamación, aunque los disturbios del los órganos en cuestión pueden resultar de procesos locales; que de alteraciones sistémicas, tal como la linfoproliferación, la cual en la mayoría de las glándulas salivales puede producir niveles variables de agrandamiento.

2) Sialometría : La medida de la salida salival puede realizarse en mayor o menor fluido glandular .

Existen varios métodos de recolección, yendo desde la canulación de los conductos glandulares a métodos de microrecolección de fluido de la glándula menor usando filtros calibrados. Dicha recolección puede ser medida en tiempo de manera que el nivel de fluido expresado en volumen por unidad de tiempo pueda ser derivada. Muestras de la saliva pueden ser tomadas bajo condiciones de estimulación o sin ella con referencia en tablas preestablecidas por varias evaluaciones hechas a diferentes glándulas.

3) Centelleografía : Mide la captación, concentración y eliminación de pertecnetato de ^{99m}Tc por las glándulas salivales mayores, es un Índice sensible de la función celular. Sin embargo, es un estudio caro y no ofrece ventaja alguna en la sensibilidad diagnóstica sobre la biopsia de glándulas salivales menores. "

4) Sialografía : Consiste en inyectar material radiocontrastante en una manera retrógrada dentro del conducto salival en donde podemos observar la anatomía del sistema de conductos bien delimitada, lo cual puede proveer la información diagnóstica de la obstrucción de las estructuras y el espacio ocupado por las lesiones. En casos del Síndrome de Sjögren un nivel variable de Sialectasis o elementos dilatados del conducto con ausencia de secreciones son esperados. Esta técnica ya no se considera tan apropiada, pues hay cierto peligro de lesionar la glándula con el colorante inyectado, y en pacientes con cuadro grave de SS, el colorante quedará en la glándula interfiriendo con pruebas futuras.

5) Biopsias : El uso de biopsias para detectar el síndrome ha sido ampliamente aceptado y aplicado por más de dos décadas. Actualmente es el procedimiento más específico para diagnosticar esta enfermedad. El aspecto característico de las glándulas salivales menores en SS es que presentan una infiltración linfocítica.

Se realiza una biopsia incisional de la mucosa labial inferior abarcando de 5 a 10 glándulas menores, las cuales servirán de muestras para hacer una adecuada evaluación histológica.

Más aún la biopsia proporciona más información, además de confirmar el Dx permite cuantificar el grado de infiltración linfocítica y el daño tisular. Se califican los agregados de linfocitos dentro del tejido acinar. Cada agregado de 50 células o más representa un foco.

El Diagnóstico del SS se basa en la presencia de dos de los 3 criterios siguientes:

- 1) Calificación de focos mayor de 1 en la biopsia de Glándulas Salivales labiales,
- 2) queratoconjuntivitis seca y 3) un trastorno linfoproliferativo o de tejido conjuntivo. "

La biopsia de la glándula parótida no esta indicada para la evaluación diagnóstica de rutina.

Existen otros métodos como la prueba de Schirmer para valorar el ojo seco; que consiste en colocar una tira de papel filtro en el interior de los párpados inferiores. A los 5 mi-

nutos se mide la longitud humedecida de la tira; 15mm o más húmedos es normal.

Se le pide al paciente que cierre suavemente los ojos y después de 5 minutos se mide la longitud del área húmeda; si es inferior a 1.5 mm existe una disminución de la producción de lágrimas.

Otro método es utilizar rosa de Bengala (tinción) del ojo; el cual va a teñir las pequeñas úlceras superficiales.

3.5.1 DIAGNÓSTICO CLÍNICO

Características de diagnóstico del Síndrome de Sjogren

- 1) Ojos secos (queratoconjuntivitis seca)
- 2) Boca seca (xerostomía)
- 3) Artritis reumatoide

Otras características pueden ser

- 1) Dificultad para deglutir
- 2) Irritación faríngea e infecciones torácicas
- 3) Acidosis tubular renal
- 4) Enfermedad hepática: a menudo cirrosis hepática primaria o hepatitis activa crónica
- 5) Anemia leve
- 6) Tendencia a reaccionar a medicamentos
- 7) Neoplasia linfoide (13%)¹

3.5.2 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Síndrome de Mikulicz , en 1888 fue descrito un caso de agrandamiento simétrico o bilateral, crónico o indoloro de las glándulas lacrimales y salivales, cuyo examen histológico evidenció un infiltrado masivo de tejido linfoide con zonas dispersas de epitelio, representando posiblemente restos del epitelio del conducto salival original. Desde entonces, han sido relatados otros casos de tipo similar, aunque en algunos se ha demostrado que se trataba de pacientes cuyas glándulas hablan resultado infiltrados como parte de un proceso patológico generalizado, tales como Linfoma Maligno o leucemia.

El término Síndrome de Mikulicz fue incorporado a la literatura y ha sido usado para describir el agrandamiento de las glándulas salivales, por lo común acompañado del agrandamiento de los ganglios linfáticos, debido a alguna enfermedad específica generalizada como los linfomas o la tuberculosis.

La causa y relación entre la enfermedad de Sjogren y la de Mikulicz aún son confusas

aún cuando la evidencia disponible sugiere que probablemente se hallan involucrados mecanismos autoinmunes en su desarrollo.²⁵

PRONÓSTICO

Se complica por la posible transformación de la lesión en Linfoma; ésta se produce en 6% o 7% de los casos, pero es más frecuente en aquellos que presentan solo los componentes de sequedad del síndrome. Uno de los factores que predisponen la transformación maligna se relaciona con la hiperactividad inmunitaria y linfoide prolongada. Con mayor incidencia se observa la transformación del componente epitelial en carcinoma indiferenciado.

En general, el SS evoluciona con el tiempo y requiere tratamiento sintomático prolongado, por lo que es muy importante el control dental, oftalmológico y reumatólogo, entre otros.²³

CAPITULO 4

TRATAMIENTOS

4.1 PILOCARPINA

Mandel y Wotman reportaron en 1976 que la Pilocarpina se conoce que estimula las secreciones lagrimales, salivales, gástricas, intestinales, respiratorias y pancreáticas. Algunas otras investigaciones demostraron que la Pilocarpina estimula el fluido salival.

La Pilocarpina es un agonista muscarínico colinérgico. Su propiedad es estimular la secreción salival tanto en individuos con flujo salival normal como en los individuos con algún daño (xerostomía o sequedad bucal). El flujo salival puede ser estimulado después de 15 min. de la administración de Pilocarpina vía oral y el flujo máximo se mantiene durante 1-2 hrs. en pacientes con xerostomía.

La eficacia clínica de la Pilocarpina como un estimulante salival ha sido investigado en pacientes con disfunción de glándulas salivales (predominantemente Síndrome de Sjogren)

Se ha demostrado en estudios de doble control con placebo en donde la Pilocarpina en 5 a 10 mg tres veces al día fue efectiva en la estimulación de la secreción salival. La Pilocarpina generalmente ha sido bien tolerada en los tratamientos clínicos, la sudoración es el efecto más común; otros efectos, los cuales están relacionados a la actividad colinérgica son la náusea, rinitis, astenia, poliuria, lacrimación incrementada, palpitaciones y desórdenes gastrointestinales.

Hasta la fecha no se han observado efectos significativos sobre el corazón, presión sanguínea, o conductividad cardiaca durante la terapia con Pilocarpina en pacientes con SS.

Propiedades Farmacológicas

La Pilocarpina es un alcaloide derivado de una planta de Sudamérica del género "pilocarpus". Es un agonista colinérgico el cual tiene efectos diaforéticos, mióticos. Se encuentra disponible en cápsulas y en tabletas así como en preparaciones base líquida.

El fármaco tiene gran espectro de efectos farmacológicos con una actividad predominante muscarínica. Puede incrementar la secreción de las glándulas exocrinas, también incrementa el tono del músculo liso y la motilidad en los tractos gastrointestinal y urinario, ductos biliares y bronquios.

La Pilocarpina oral en 5 mg 3 veces al día es recomendada para el tratamiento inicial de la xerostomía. La dosis baja es efectiva y tolerable y podría usarse para una terapia sostenida, esta contraindicada en pacientes con asma no controlado, y en pacientes con glaucoma. Los fabricantes de Pilocarpina recomiendan la supervisión en la administración de Pilocarpina en pacientes que tomen medicamentos antagonistas B- adrenérgicos, debido a la posibilidad de un desorden cardíaco.

Rhodus y Schuh examinaron el efecto de la Pilocarpina en el flujo salival en 18 pacientes con SS. En este estudio los pacientes se trataron 6 semanas con Pilocarpina oral 5mg 3 veces al día (solución al 2%) o placebo, la Pilocarpina causo un incremento importante en el flujo salival comparado con el flujo basal. Los pacientes con SS secundario mostraron una respuesta más grande que los de SS primario.

El tratamiento inicialmente se enfoca a restaurar el volumen salival usando estimulantes mecánicos (como goma de mascar) o estimulantes sistémicos de las glándulas salivales (sialogogos).

Si esto falla, la saliva artificial y los agentes humedificantes de la boca se pueden usar, sin embargo, la mayoría solo funciona a corto plazo y causan irritación de los tejidos orales durante su uso prolongado.

En presencia de xerostomía son importantes las medidas preventivas bucales, como higiene bucal escrupulosa, modificaciones de la dieta, tratamiento tópico con flúor y la administración de soluciones remineralizantes para mantener los tejidos dentales en buenas condiciones.”

4.2 SALIVA ARTIFICIAL

La saliva Orthana se administra como spray, la dosis es de 2 a 3 descargas cuando se requiera. Es la única sustancia con licencia para tratamiento de xerostomía en Inglaterra.

La xerostomía inducida por el SS se puede manejar con sustitutos de saliva como agua, glicerina y salivas artificiales .

Las salivas artificiales se basan en mucina o carboximetilcelulosa; la mucina es un componente normal de la saliva y hay evidencias de que las salivas artificiales a base de mucina son más efectivas que las cmc; no han sido asociadas con efectos colaterales. La saliva producida es similar en consistencia a la saliva normal.

Los pacientes que no responden con sustitutos de saliva se podrían tratar con Pilocarpina que hasta ahora se ha visto que ambos tratamientos son efectivos y seguros en el manejo de la enfermedad.

El tratamiento para el SS debe ser agresivo y activo al igual que consistente. El dentista debe considerar procedimientos de higiene estrictos, factores dietéticos, tratamiento y prevención dental como elementos importantes.

CAPITULO 5

CASO CLÍNICO

CASO CLÍNICO**FICHA DE IDENTIFICACIÓN**

Nombre : Irene Trejo Vázquez

Sexo : Femenino

Edad : 30 años

Fue referida por el Servicio de Admisión de la Facultad de Odontología, presentando como motivo principal de su consulta dolor del tercer molar superior derecho; al realizarse el examen bucal se observó una resequedad de boca y ojos, indicando el paciente de dolor en articulaciones.

En el Interrogatorio el paciente negó tener antecedentes alérgicos, oncológicos, congénitos, transfusionales y convulsivos..

DIAGNÓSTICO PRESUNTIVO

• Síndrome de Sjogren

Se realizó como método de diagnóstico una biopsia incisional, en la glándula salival menor de la mucosa del labio inferior.

OBSERVÁNDOSE LAS SIGUIENTES CARACTERÍSTICAS HISTOLÓGICAS

El parénquima se reemplaza por un infiltrado linfocítico y cerca del 40 % de los casos se aprecian islas en las glándulas salivales accesorias.

La biopsia de tejido de las glándulas salivales muestran grados variables de infiltración por células inflamatorias y reemplazo de los ácinos.

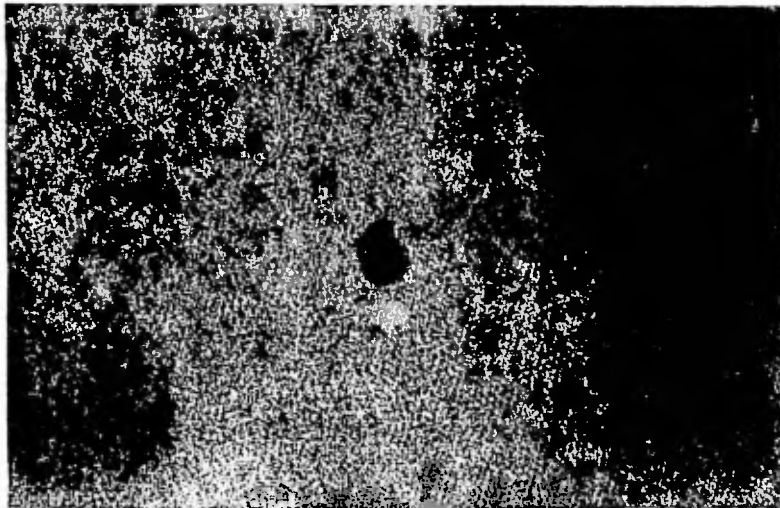
la lesión inicial es un agregado focal periductal de linfocitos y algunos plasmocitos; a medida que estos focos inflamatorios crecen, aparece un Índice correspondiente de degeneración acinar y se produce confluencia de los focos inflamatorios.



Paciente con Síndrome de Sjogren



Biopsia incisional de la glándula salival menor



Muestra de la glándula salival menor



Cierre de los planos donde fue realizada la incisión

CONCLUSIONES

Por la gran diversidad de manifestaciones que presenta el SS, es importante valorar con precisión el diagnóstico clínico del paciente, para poder determinar un tratamiento adecuado y eficaz que ayude al cuidado y salud dental del paciente.

También es esencial que como Cirujanos Dentistas apliquemos tratamientos preventivos para evitar complicaciones y sobre todo aminorar la sintomatología de esta enfermedad, para que el paciente tenga una calidad de vida aceptable ya que este tipo de pacientes tienen necesidades muy complejas.

APÉNDICE

Atelectasia Expansión incompleta de los pulmones al nacer. colapso o deflación del pulmón adulto debido a deterioro del flujo, causado a su vez por exudados o tumores.

Desmosomas Estructura bipartida que forma el sitio de inserción entre células. Es una placa densa formada por tomofibrillas de membranas de células adyacentes.

Ectópico Situado fuera de su posición normal.

Epistaxis Sangrado de la nariz, hemorragia nasal.

Eritropoyetina Glucoproteína no dializable relativamente termoestable producida por los tejidos, especialmente riñones e hígado, en respuesta a la hipoxia; estimula la producción de eritrocitos.

Estomodeo Depresión ectodérmica en la superficie ventral del intestino primitivo en el embrión, donde luego se forma la boca.

Estroma Elemento estructural de un órgano, la palabra se usa en la nomenclatura anatómica como término general para designar el tejido que forma la sustancia fundamental, el armazón o la matriz de órganos y estructuras, para diferenciarlo del tejido que constituye el elemento funcional.

Exocitosis Descarga desde una célula de partículas demasiado grandes para difundirse a través de su pared. Proceso de expulsión desde la célula fagocítica del cuerpo residual digerido.

Glándula Agregación de células especializadas para lograr secretar o excretar materiales no relacionados con sus necesidades metabólicas habituales.

Gránulo Pequeña partícula o grano. Pequeña píldora de sacarosa.

Leucotaxina Polipéptido nitrogenado cristalino que aparece cuando los tejidos se lesionan; puede recuperarse de exudados inflamatorios, promueve leucocitosis y aumenta la permeabilidad capilar y diapédesis de los leucocitos.

Mesénquima Tejido conjuntivo embrionario que forma la mayor parte del mesodermo y del que derivan el tejido conjuntivo adulto y los vasos sanguíneos y linfáticos.

Parénquima Elemento o sustancia funcional de un órgano o glándula, por oposición a su armazón o estroma.

Secreción Proceso de elaboración de un producto específico como resultado de la actividad de una glándula exocrina o endocrina para su uso dentro del organismo o sobre su superficie.

Síndrome Cuadro o conjunto sintomático, serie de síntomas y signos que existen a un tiempo y definen clínicamente un estado morboso determinado.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Braskar, S.N. Patología bucal. Edit. Ateneo. Tercera edición. México, 1984.
- 2.- Cecil, Tratado de Medicina Interna. Edit. Interamericana. 18a. edición. México, 1986.
- 3.- Chapel Helen, Inmunología Clínica. Edit. El Manual Moderno. Segunda edición. México.
- 4.- Dept. Of Dental Medicine, Long Island Jewish Medical Center Syndrome de Sjogren: pathology, oral presentation and Dental management. Sept. 1994. pp. 1084, 1086 y 1088.
- 5.- D. Forbes, Charles. Atlas en color y texto de Medicina Interna. Edit. mosby. pp. 147.
- 6.- Domarus, Medicina Interna. Edit Marín. Tomo I. pp. 989.
- 7.- Farber, Patología. Edit. Panamericana. pp. 1149.
- 8.- Fawcett, Bloom. Tratado de Histología. Edit. Interamericana. 5ta. edición.
- 9.- Ham, Tratado de Histología. Edit. Interamericana. Octava edición. México. 1983.
- 10.- Jenkins, Fisiología y Bioquímica Bucal. Edit. Limusa. Cuarta edición. pp. 359-362.
- 11.- Junqueira, Histología Básica. Edit. Salvat. Segunda edición. México. 1985.
- 12.- Linch, Medicina Bucal. Diagnóstico y tratamiento. Edit. Interamericana. Séptima edición.
- 13.- Medicina Oral Pathol, Early dental loss in Sjogren Syndrome. Aug. 1994. pp. 181-186.
- 14.- Mjor, Ivar A. Embriología e Histología Oral Humana. Edit. Salvat. Quinta edición.
- 15.- Portugal A, José. Manifestaciones Satélites de las Enfermedades Internas. Edit. Masson. pp. 209-211.
- 16.- Rheum Dis Clin North América. Sjogren Syndrome Historical. Over view and clinical. Aug. 1992.
- 17.- Rouviere, Anatomía Humana. Edit. Masson. Novena edición.
- 18.- Shafer. Tratado de Patología Bucal. Edit. Interamericana. Cuarta edición. México. 1987.
- 19.- Spalteholz, Werner. Atlas de Anatomía Humana. Edit. Labor. pp. 620-621.

-
- 20.- Stanley L; Erlandsen. Color Atlas Of Histology. Edit. Mosby Year Book, 1992.
 - 21.- Ten Cate, A.R. Histología, desarrollo, estructura y función oral. Edit. Médica Panamericana. 2da. edición. Buenos aires. pp. 368-397.
 - 22.- The American Journal of Surgical Pathology. Histology of Major Salivary Glands. pp. 879-890.
 - 23.- Regezi. Patología Bucal. Edit. Interamericana. Segunda edición. México. 1995.
 - 24.- Wyngaarden, James. Tratado de Medicina Interna. Edit. Interamericana. México. 1994.
 - 25.- Spouge, J.D. Patología Bucal. Edit. Mundi. Buenos Aires 1982.
 - 26.- Jablonski. Diccionario Ilustrado de Odontología Edit. Panamericana 1992.