

112441
Zej
2



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

"SINDROME DE SJOGREN PRIMARIO: IDENTIFICACION DE SUBTIPOS CLINICOS DE ACUERDO A DIFERENTES ANTICUERPOS CIRCULANTES"

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:

ESPECIALISTA EN

REUMATOLOGIA

P R E S E N T A:

DR. FRANCISCO JAVIER GUTIERREZ TORRES

DR. ASESOR: ERASMO MARTINEZ - CORDERO

CENTRO HOSPITALARIO 20 DE NOVIEMBRE

I. S. S. S. T. E.



MEXICO, D. F.

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

1987



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

INDICE

	PAGINA
INTRODUCCION	1
JUSTIFICACION DEL ESTUDIO	4
PACIENTES Y METODOS	4
RESULTADOS	7
DISCUSION	18
CONCLUSIONES	22
BIBLIOGRAFIA	23
AGRADECIMIENTOS	27

INTRODUCCION

El síndrome de Sjögren es una enfermedad generalizada del tejido conjuntivo (1), reconocida por la presencia de al menos dos componentes de una triada clínica que consiste en xerostomía, xeroftalmia y una enfermedad del tejido conjuntivo (2). Se ha considerado como síndrome de Sjögren primario cuando los componentes ocular y oral ocurren sin otra entidad clínica asociada (3) y síndrome de Sjögren secundario cuando coexiste con otra enfermedad del tejido conjuntivo definida, tal como artritis reumatoide (4), lupus eritematoso generalizado (5), esclerosis generalizada progresiva (6) y otras enfermedades con fondo autoinmune (7).

El síndrome de Sjögren es una enfermedad multisistémica y compleja que desde el punto de vista clínico no solo afecta ojo (queratoconjuntivitis sicca) y boca (xerostomía, crecimiento glandular), sino también puede afectar otros niveles donde se encuentran glándulas, como el árbol traqueobronquial, piel, mucosa nasal, genitales etc. También afecta riñón, hígado, estómago, tiroides y sistema nervioso (3,7,8).

El estudio inmunológico de estos pacientes es rico en hallazgos serológicos (3), destacando en los últimos años la detección de ciertos autoanticuerpos (9). La primera descripción de estas alteraciones en pacientes con síndrome de Sjögren fue realizada por Jones en 1958 (10) y posteriormente por Anderson y Cols. (11), quienes encontraron anticuerpos anti nucleares con dos especificidades mayores denominándolas SjD y SjT (10). En otros estudios se identificaron estos autoanticuerpos en otras enfermedades del tejido conjuntivo (9,12). Al estudiar estos anticuerpos en lupus eritematoso generalizado se les denominó anti-Ro y anti-La (13). Su redescubrimiento en pacientes con síndrome de Sjögren trajo consigo otros nombres: anti-SSA y anti-SSB (9). Eventualmente la solución respecto a la identidad de estas precipitinas se encontró mediante un estudio de colaboración interlaboratorial (14), en el cual se encontró que el anti-Ro correspondía al anti-SSA y al anti-SjD y por otro lado el anti-La correspondía al anti-SSB y al anti-SjT. Los términos utilizados en la actualidad son anti-Ro/SSA y anti-La/SSB (15).

El estudio de estos marcadores ha permitido señalar que sean de uti -

lidad en el diagnóstico de algunos casos de síndrome de Sjögren (16). En pacientes con lupus eritematoso generalizado estas precipitinas, específicamente Ro/SSA, se han encontrado en ciertos subgrupos clínicos, como el lupus cutáneo subagudo (17), algunas deficiencias de complemento (C'2 y - C'4) que se asocian a un cuadro parecido a lupus (18) y un síndrome de lupus neonatal que se ha encontrado se debe al paso transplacentario de estos anticuerpos (19). Su ocurrencia en otras enfermedades del tejido conjuntivo es rara y también se reporta en población normal en muy baja frecuencia (20,21). Últimamente se ha reportado que el anti-SSB solo o asociado al anti-SSA tienen mayor utilidad en el diagnóstico del síndrome de Sjögren primario (21). La frecuencia de estos autoanticuerpos reportada en el síndrome de Sjögren es de 70% para anti-SSA y 50% para anti-SSB. En el lupus eritematoso generalizado el anti-SSA se ha reportado en aproximadamente el 25 a 30% de los casos y el anti-SSB en menor proporción (9,21).

El estudio de estas precipitinas en pacientes con síndrome de Sjögren ya se ha realizado en nuestro medio (22) reportándose una baja frecuencia. El hallazgo de anti-SSA y anti-SSB juntos fué más frecuente en pacientes con síndrome de Sjögren primario, pero no se han correlacionado con sus características clínicas.

En el síndrome de Sjögren los marcadores genéticos parecen tener un efecto importante en su desarrollo. Se ha encontrado una extraordinaria relación con el HLA-DR3 y el síndrome de Sjögren primario y el HLA-DR4 con el síndrome de Sjögren secundario a artritis reumatoide (23,24). Estudios posteriores han corroborado estos hallazgos e incluso han relacionado la presencia de estos autoanticuerpos (SSA) con el HLA-DR2, DR3 y Dw52(MT 2) pudiendo estar relacionados con su producción (25).

Los anticuerpos SSA y SSB pueden ser de la clase IgG, IgA o IgM (3), mientras que el estudio del antígeno SSB reporta que éste está compuesto por dos péptidos unidos a RNA heterogéneo con un PM aproximado de 42,000 y 40,000 Daltons. También se ha reportado que el antígeno SSA está formado por un polipéptido y RNA con PM aproximado de 60,000 Daltons (26-29). Ambos antígenos pueden ser aislados de timo, bazo, hígado y células linfo

blastoides humanas y tambien en ciertos tejidos de perro, ternera y rata. Un hallazgo interesante es que el antígeno SSB tiene diferente localización según sea el ciclo celular, encontrándose localizado en el núcleo - plasma en la fase G₀ y en el nucleolo en la fase S (3,29). Por otra parte tambien se ha encontrado que las partículas de SSA son principalmente nucleares pero tambien pueden encontrarse en el citoplasma (28). Algunas evidencias bioquímicas han sugerido que las partículas de SSA(Ro) pueden formar parte de la partícula SSB(La) (28,30) constituyendo un complejo - antigénico, pero que en ocasiones, se puede encontrar en forma individual, lo que da la explicación de la coincidencia de ambas especificidades en ciertos estudios (28).

La significancia de estos autoanticuerpos en la patogénesis del síndrome de Sjögren no es clara y su detección puede ser de utilidad diagnóstica solo en ciertos casos (3,16). Estudios realizados por Alexander y cols. han evidenciado la asociación de estos anticuerpos con vasculitis (31). Esta asociación se ha corroborado en estudios posteriores realizados por este mismo grupo, encontrando tambien una importante relación con el crecimiento de glándulas salivales, con linfadenopatía, tambien con púrpura, anemia, leucopenia, trombocitopenia, hipergammaglobulinemia, así como factor reumatoide, anticuerpos antinucleares, crioglobulinemia e hipocomplementemia (32), hallazgos que estuvieron relacionados específicamente con anti-SSA/Ro. Tambien hay estudios que relacionan los anticuerpos anti-SSA con complicaciones neurológicas en pacientes con síndrome de Sjögren (33) y el anti-SSB a gastritis atrófica (34) pero no son de significancia estadística. Un estudio realizado por el mismo grupo de Alexander y cols (15) utilizando una prueba más sensible (técnica ELISA), encontró una frecuencia de anti-SSA/Ro de 96% y de anti-SSB/La de 87% en pacientes con síndrome de Sjögren, además al hacer otras correlaciones encontraron que los niveles de ambos anticuerpos se asociaron significativamente con púrpura, leucopenia, linfopenia, gammopatía policlonal, así como con los títulos de factor reumatoide y de inmunoglobulinas G y M.

JUSTIFICACION DEL ESTUDIO

El objetivo de este estudio fué conocer el perfil clínico, hematológico y serológico de los pacientes con síndrome de Sjögren primario atendidos en el Servicio de consulta externa de Reumatología y hospitalización del Hospital 20 de Noviembre, ISSSTE. Así como detectar diferentes subgrupos dependiendo de la presencia o de la ausencia de anticuerpos anti-SSA (Ro) y anti-SSB(La).

El estudio del síndrome de Sjögren primario fué con objeto de evitar que los hallazgos de otra enfermedad del tejido conjuntivo (como sucede en el síndrome de Sjögren secundario) interfiriera en los resultados. Estos estudios aún no se han reportado en nuestro medio y algunas de las razones que hace relevante este análisis, son las diferencias reportadas de marcadores genéticos en la población mestiza mexicana (35) y la baja frecuencia con que ocurren estos autoanticuerpos en nuestra población (22).

Por ello el interés en definir si hay diferencias clínicas, hematológicas y serológicas entre los pacientes con síndrome de Sjögren primario con presencia de anticuerpos anti-SSA(Ro) y/o anti-SSB(La) y aquellos con síndrome de Sjögren primario sin estos anticuerpos.

PACIENTES Y METODOS

Estudio clínico: Se estudiaron 29 pacientes con diagnóstico de síndrome de Sjögren primario vistos en la consulta externa del servicio de Reumatología y área de hospitalización del Hospital 20 de Noviembre, ISSSTE. Los criterios de inclusión se basaron en los reportados por Fox y cols. - (36) que incluyen:

- 1.- Queratoconjuntivitis sicca: evaluada por la prueba de Schirmer anormal ($<$ de 9 mm en 5 min.) y tinción positiva a rosa de bengala o fluoresceína.
- 2.- Xerostomía: evaluada mediante sintomatología, crecimiento glandular, así como por gammagrafía y/o sialografía.
- 3.- Biopsia de glándulas salivales menores con infiltrado inflamatorio -- linfocitario (al menos dos focos de linfocitos en 4mm^2 , donde un foco es igual a la presencia de 50 o más linfocitos), graduado de acuerdo a la es

cala de Greenspan (37), Chisholm (38) y Tarpley (39).

4.- Evidencia por laboratorio de una enfermedad autoinmune generalizada, incluyendo: a) factor reumatoide positivo, b) anticuerpos antinucleares - positivos y c) anticuerpos SSA o SSB positivos.

Los pacientes que cumplieron al menos 3 criterios fueron incluidos en el estudio. Los criterios de exclusión fueron: pacientes con síndrome de Sjögren secundario (asociado a otra enfermedad como artritis reumatoide - (7), lupus eritematoso generalizado (40), esclerosis generalizada progresiva (41), enfermedad mixta del tejido conectivo (42), u otras (2,7,43)) síndrome de Sjögren senil (3), linfoma preexistente, reacción hésped con tra injerto y sarcoidosis (36).

A todos los pacientes se les investigó desde el punto de vista clínico, afección glandular y extraglandular (3) por los investigadores directamente y por la revisión de expedientes clínicos de cada paciente. Se buscaron complicaciones pulmonares, gastrointestinales, hepáticas, cutáneas incluyendo vasculitis, púrpura y urticaria crónica (31a), alteraciones genitourinarias, fenómeno de Raynaud, enfermedad tiroidea, daño renal, complicaciones neurológicas, datos articulares, sicca a otros niveles (nariz, faringe, piel, genitales), adenomegalias y esplenomegalia.

Estudios de laboratorio: se les determinó a los pacientes biometría - hemática, química sanguínea, velocidad de sedimentación globular (Westergren), pruebas de función hepática incluyendo tiempo de protrombina, transaminasas, deshidrogenasa láctica, bilirrubinas. En algunos casos se realizaron pruebas de función tiroidea.

Estudios serológicos: El suero de los pacientes fue obtenido cuando acudían a su cita o durante su hospitalización, almacenándose posteriormente a -70°C hasta el tiempo de realización de las pruebas. A todos los pacientes se les determinaron inmunoglobulinas séricas IgG, IgA e IgM por el método de nefelometría (Beckman Instruments, Inc. BREA California USA, Beckman ICS Analyzer II), también se investigó las fracciones C'3 y C'4 del complemento por el método de nefelometría. El factor reumatoide fue determinado por tres métodos en casi todos los pacientes: prueba de latex y Waaler-Rose (métodos estandarizados) (44) y por nefelometría (Beckman - Inst. INC BREA California USA).

Los estudios de inmunofluorescencia indirecta para búsqueda de anti - cuerpos antinucleares, anti-músculo liso y mitocondria fueron realizados utilizando dos sustratos: a) cortes de riñón de ratón de 4 micras de espesor y b) monocapas de células humanas HEP-2 (AFT System III Behring Diagnostics Div. of American Hoechst Corporation La Jolla California USA). Esta línea celular fue originalmente propagada de un carcinoma humano laríngeo y es una célula epitelial (45). Los estudios se realizaron de acuerdo a métodos establecidos internacionalmente (46-48) y de acuerdo a indicaciones del fabricante.

La detección de anticuerpos a DNA nativo se realizó en todos nuestros pacientes empleando Crithidia luciliae. La dilución inicial utilizada fue de 1:20 (al igual que en anticuerpos antinucleares) (AFT System III Behring Diagnostics). La beta-2-microglobulina fue estudiada por el método de ELISA (Pharmacia Diagnostics. Phadesym 100 Beta-2-micro-test, Enzyme Immuno Assay) en la mayoría de nuestros pacientes.

Para los estudios de inmunodifusión doble se utilizó como antígeno extracto de timo de conejo (49), agarosa al 0.4% y sueros monoespecíficos - controles para la búsqueda de anticuerpos a RNPn, Sm y SSB. Para la búsqueda de anti-SSA se utilizó como antígeno extracto de bazo humano (13). Estos estudios fueron realizados en todos nuestros pacientes. A algunos pacientes se les detectó crioglobulinas por el método estandarizado.

Análisis de datos: Después del estudio clínico y de laboratorio se realizaron correlaciones y para esto se utilizaron las pruebas de t de Student para muestras independientes en el caso de variables continuas y el método de chi cuadrada (χ^2) en variables discontinuas, utilizandolo con y sin corrección de Yates. En estas mismas variables se utilizó la prueba exacta de Fisher debido a lo pequeño de la muestra y se considero de significancia estadística cuando se obtuvo tal significancia en al menos dos de las últimas tres pruebas mencionadas (χ^2 con y sin corrección de Yates y prueba exacta de Fisher) (60).

Para fines de estudio se dividió de aquí en adelante al grupo total de pacientes en dos grupos de estudio de acuerdo a si presentaban o no anticuerpos anti-SSA/SSB, llamandolos a los positivos: "SSA/SSB positivos" y a los negativos "SSA/SSB negativos".

RESULTADOS

Veintinueve pacientes fueron incluidos en el estudio, todos cumplían al menos 3 criterios de inclusión de los propuestos por Fox (36) para pacientes con síndrome de Sjögren primario. Estos resultados se resumen en el cuadro I.

Cuadro I: criterios para síndrome de Sjögren

Manifestación o estudio	Pacientes	
	n/total	%
Xeroftalmia		
Sintomática	27/29	93
Schirmer positivo	19/24	79
Rosa de bengala o fluoresceína	17/22	77
Xerostomia		
Sintomática	29/29	100
Gamagrafia positiva	15/18	83
Crecimiento glandular	13/25	52
Sialografía	2/2	100
Biopsia positiva	12/14	86
Alteraciones inmunes		
Factor reumatoide positivo	23/29	79
AAN* positivos	26/29	89
Anti-SSA y/o SSB	7/29	24

* Anticuerpos antinucleares.

Frecuencia de los anticuerpos anti-SSA y anti-SSB. De los 29 pacientes estudiados con síndrome de Sjögren primario, 7 pacientes mostraron anti-SSA y anti-SSB en su suero -en los 7, ambos anticuerpos fueron positivos-. Los 22 pacientes restantes no mostraron ninguna línea de precipitación durante el estudio que correspondiera a anticuerpos anti-SSA o anti-SSB. El estudio de otros anticuerpos como fueron RNPn, Sm y el estudio de anti-DNAn fue el siguiente: un paciente mostró en su suero anti-RNPn y ningún otro presentó Sm o DNAn durante el estudio. Fuera de este estudio una paciente presentó anti-DNAn positivo. Ninguna de las dos pacientes con estos anticuerpos (RNPn y DNAn) cumplen criterios para otra enfermedad del tejido conjuntivo como se esperaría, ya que el anti-RNPn se encuentra en la enfermedad mixta del tejido conjuntivo (58) y el anti-DNAn es detectado predominantemente en lupus eritematoso generalizado (59). Los resultados son resumidos en el cuadro II.

Cuadro II: Frecuencia de anticuerpos SSA, SSB y RNPn

Pacientes	SSA y SSB	RNPn
29*	7 (24.1%)	1 (3.4%)

* Total de pacientes

Edad y sexo: el promedio de edad de los 29 pacientes fue de 49.5 años (extremos de 30 a 69 años), no encontrándose diferencias entre el grupo - anti-SSA/SSB negativo y anti-SSA/SSB positivo (\bar{X} 49.7 años y \bar{X} 48.8 años respectivamente). Se estudiaron 26 mujeres y 3 hombres encontrándose una relación de 8.6 mujeres por 1 hombre.

Forma de inicio: El promedio de duración de la sintomatología de síndrome de Sjögren en el grupo total de pacientes fué de 5.8 años (rango de 1 a 29 años). No hubo diferencias en este punto entre el grupo de 22 pacientes sin anti-SSA/SSB y el grupo de 7 pacientes con anti-SSA/SSB (\bar{X} de 6 años y 5.5 años respectivamente). Se catalogaron dos formas de inicio - para todo el grupo: glandular cuando el inicio de la sintomatología se refería al complejo de sicca (xerofthalmia, xerostomía, xerodermia etc..) y extraglandular, cuando el inicio se refería a otros sitios como: articular, tiroideo, vasculitis y linfadenopatía. Los datos están resumidos en el cuadro III. Al igual que en los datos previos no se encontraron diferencias significativas.

Cuadro III: Forma de inicio de pacientes con síndrome de Sjögren

Forma de inicio	grupo		valor p*
	SSA/SSB positivo	SSA/SSB negativo	
Glandular	2	14	NS&
Extraglandular	5	8	NS
articular	2	7	NS
tiroideo	1	1	NS
vasculitis	1	0	NS
linfadenopatía	1	0	NS

* χ^2 y prueba exacta de Fisher
& No significativo

Manifestaciones clínicas:

Piel: en 11 pacientes se presentó sequedad de piel en forma prominente (xeroderma), 6 pacientes fueron del grupo anti-SSA/SSB negativo y 5 pa

cientes del grupo positivo para anti-SSA/SSB (27% y 71.4% respectivamente), el análisis de estos datos se muestra en el cuadro V. La vasculitis ocurrió en 8 pacientes, y desde el punto de vista clínico se manifestó como púrpura palpable en 6 pacientes, en un paciente como urticaria crónica y en otro fue mixta (31a). En dos estaba documentado histopatológicamente. De los 8 que presentaron vasculitis cutánea, 4 pertenecieron al grupo sin anti-SSA/SSB y 4 al grupo con anti-SSA/SSB (18% y 57% respectivamente). - Los datos están resumidos en el cuadro IV.

Sicca nasal y faríngea: estos síntomas fueron prominentes en algunos pacientes, al igual que la caries severa y manifestaciones de sicca genital, sin embargo no hubo diferencias significativas al correlacionar los grupos de estudio. Fenómeno de Raynaud estuvo presente en un 20% del grupo total, y en este caso tampoco se encontraron diferencias al correlacionar este hallazgo entre los grupos de estudio. Todos estos datos se resumen en el cuadro V.

Cuadro IV: Vasculitis en pacientes con síndrome de Sjögren

Grupo	SSA/SSB positivo	SSA/SSB* negativo	total	p*
Púrpura palpable	3	4	7	NS&
Urticaria crónica	1	1	2	NS

* χ^2 y prueba de Fisher & No significativo

** Un paciente presentó ambos datos clínicos.

Cuadro V: Manifestaciones clínicas mucocutáneas

Manifestación	grupo		total	valor p*
	SSA/SSB positivo	SSA/SSB negativo		
Xeroderma	5	6	11(38%)	≤ 0.05
Sicca nasal	2	9	11(38%)	NS&
Sicca faríngeo	2	3	5(17%)	NS
Sicca vaginal+	4	8	12(41%)	NS
Caries	4	14	18(62%)	NS
Fenómeno de Raynaud	1	5	6(20%)	NS

* χ^2 y prueba de Fisher & No significativo

+ Incluye sicca, prurito y dispareunia.

Manifestaciones pulmonares: Este tipo de complicaciones se presentaron en 9 pacientes (31%) del grupo total. Del grupo de 22 pacientes sin anti-SSA/SSB, 6 presentaron manifestaciones pulmonares (2 fibrosis pulmonar, 3 bronquitis crónica y 1 pleuritis). De los 7 pacientes del grupo -

con anti-SSA/SSB, 3 se encontraron con historia de manifestaciones pulmonares (2 bronquitis crónica y 1 fibrosis pulmonar). Tales datos no fueron estadísticamente significativos (cuadro VI).

Cuadro VI: Manifestaciones pulmonares

Manifestación	grupo		total	valor p*
	SSA/SSB positivo	SSA/SSB negativo		
Fibrosis pulmonar	1	2	3	NS [‡]
Bronquitis crónica	2	3	5	NS
Pleuritis	0	1	1	NS
Total	3(48%)	6(27%)	9(31%)	NS

* χ^2 y prueba exacta de Fisher & No significativo

Manifestaciones gastrointestinales: Once de los 29 pacientes que forman el grupo total presentaron datos a este nivel, incluyendo úlceras orales (1 paciente), disfagia alta (5 pacientes), manifestaciones ácido-pépticas (agruras, dolor ardoroso epigástrico, regurgitación) en 3 pacientes y gastritis atrófica diagnosticada endoscópicamente en dos pacientes. No se encontró ninguna correlación estadística significativa entre los grupos estudiados (cuadro VII).

Cuadro VII: Manifestaciones gastrointestinales

Manifestación	grupo		total	valor p*
	SSA/SSB positivo	SSA/SSB negativo		
Úlceras orales	0	1	1	NS [‡]
Disfagia alta	2	3	5	NS
Manifestaciones A/P ⁺	0	3	3	NS
Gastritis atrófica	1	1	2	NS

* χ^2 y prueba exacta de Fisher & No significativo

+ Acidopépticas.

Manifestaciones hepáticas: Aquí incluimos alteraciones a nivel de las pruebas de función hepática (encontrando transaminasemia y elevación de -deshidrogenasa láctica no mayor de dos veces lo normal y en un paciente -leve elevación de bilirrubinas y hepatomegalia). 8 pacientes del grupo total de 29 presentaron datos de esta índole, 4 de cada grupo de estudio. - Los datos se resumen en el cuadro VIII incluyendo su significancia estadística.

Cuadro VIII: Manifestaciones hepáticas

Alteración	grupo		total	valor p*
	SSA/SSB positivo	SSA/SSB negativo		
Transaminasas elevadas	2	2	4	NS&
DHL+ elevada	1	1	2	NS
Bilirrubinas elevadas	0	1	1	NS
Hepatomegalia	1	0	1	NS
Total	4(57%)	4(18%)	8(27%)	NS

*X² y prueba exacta de Fisher & No significativo
 + Deshidrogenasa láctica

Enfermedad tiroidea: Esta se presentó en 3 pacientes (10%) del grupo total. De manera interesante esta manifestación se presentó como dato inicial en 2 casos, previo a las manifestaciones de sicca. Se incluyeron a - quí a 2 pacientes con tiroiditis, una diagnosticada clínicamente y otra - histopatológicamente y una paciente con hipotiroidismo catalogada como bocio difuso. En el grupo de 22 pacientes con SSA/SSB negativo se presentó un caso de tiroiditis y en el grupo de 7 pacientes con SSA/SSB positivo, se presentaron los dos casos restantes, no presentandose diferencias estadísticas significativas.

Alteraciones renales: En ningún paciente fué grave y la función renal permaneció prácticamente normal en todos los casos. Se investigó tendencia a la hipostenuria (densidad menor de 1010) y un pH alcalino (más de 7) así como hematuria y/o albuminuria. Del grupo total de 29 pacientes 13 (45%) presentaron alteraciones en estos parámetros. En el grupo de 22 pacientes sin anticuerpos anti-SSA/SSB, 9 se encontraron afectados (8 con hipostenuria y pH alcalino y 2 con hematuria y/o albuminuria). En el grupo de 7 pacientes con anti-SSA/SSB, 4 presentaron alteraciones (2 hipostenuria y pH alcalino y 4 hematuria y/o albuminuria). Se presentaron diferencias significativas al correlacionar ambos grupos tomando en cuenta solo el parámetro de hematuria y/o albuminuria. Los datos se resúmen en el cuadro IX.

Cuadro IX: Manifestaciones renales

Datos	grupo		total	p*
	SSA/SSB positivo	SSA/SSB negativo		
Hipostenuria y pH	7	8	10	NS&
Hematuria y/o albuminuria	4	2	6	<0.05
Total**	4	9	13	NS

* X² y prueba de Fisher & No significativo ** La suma de los totales es la alterada porque en ambos grupos se suman pacientes y no manifestación.

Manifestaciones neurológicas: Estas alteraciones estuvieron presentes en 4 pacientes (14%) del grupo total de 29. En 3 pacientes consistieron en neuropatía periférica asociada a púrpura vascular y en 2 hubo historia de parálisis de nervio facial (uno de estos está incluido también con neuropatía periférica). Estos datos estuvieron presentes en 3 pacientes del grupo anti-SSA/SSB negativo y en un paciente del grupo anti-SSA/SSB positivo. Al correlacionar ambos grupos no se encontró ninguna diferencia estadística significativa.

Manifestaciones músculo-esqueléticas: Aquí incluimos mialgias, artralgias y artritis. Estas manifestaciones fueron muy frecuentes en nuestro grupo de estudio, encontrándose en 19 de los 29 pacientes (65.5%). Estuvieron presentes en 6 (86%) del grupo SSA/SSB positivo y en 13 pacientes (59%) del grupo anti-SSA/SSB negativo. Estas manifestaciones consistieron principalmente por artralgias (12 pacientes del grupo total), artritis (7 pacientes del grupo total) y mialgias (6 pacientes del grupo total). La afección articular más frecuente fue el cuadro simétrico de artralgias y/o artritis que afectó grandes y pequeñas articulaciones. Tal cuadro fue no deformante ni erosivo y no dejó secuelas en nuestros pacientes. En el cuadro X se resumen estos hallazgos, mostrando que no hubo ninguna diferencia estadísticamente significativa al correlacionar estos datos.

Cuadro X: Manifestaciones músculo-esqueléticas

Hallazgo	grupo		total	valor p*
	SSA/SSB positivo	SSA/SSB negativo		
Artralgias	3	9	12	NS ⁴
Artritis	3	4	7	NS
Mialgias	2	4	6	NS
Total**	6(86%)	13(59%)	19(65%)	NS
Grandes y pequeñas Artic.	4	10	14	NS
Grandes articulaciones	1	3	4	NS
Pequeñas articulaciones	1	0	1	NS

* χ^2 y prueba exacta de Fisher & No significativo

** El total se ve alterado por la presencia de 2 ó más manifestaciones en un mismo paciente. Es tomando en cuenta pacientes, no síntomas.

Otros: Adenomegalias se encontraron en 5 pacientes del grupo total, 4 del grupo anti-SSA/SSB negativo y 1 del grupo SSA/SSB positivo. Solo se presentó esplenomegalia en un solo paciente del grupo anti-SSA/SSB positivo. No hubo diferencia estadística significativa al hacer correlación.

Hallazgos de laboratorio:

Alteraciones hematológicas: El hallazgo de anemia en nuestros pacientes fué raro (hemoglobina menor de 11 g/dl y hematocrito menor de 35). So lo se presentó en 3 casos durante el estudio, uno del grupo anti-SSA/SSB negativo y 2 en el grupo anti-SSA/SSB positivo (5.8% y 28.5% respectivamente), hay que tomar en cuenta que el grupo total consistió de 24 personas y el grupo anti-SSA/SSB negativo consistió de 17 pacientes. El hallazgo de leucopenia fue poco frecuente, encontrándose en 3 de 24 pacientes - (12,5%), 2/17 del grupo SSA/SSB negativo y 1/7 del grupo SSA/SSB positivo. Por el contrario la linfopenia fue muy frecuente encontrándose en 13 de 23 pacientes (65.5%), de los cuales 8 correspondían al grupo de 16 pacientes SSA/SSB negativo y 5 al grupo de 7 pacientes SSA/SSB positivo. No se presentó ningún caso de trombocitopenia y se detectó crioglobulinemia en 2 casos, uno de cada grupo. La velocidad de sedimentación globular se encontró acelerada en 18/24 pacientes (75%), comprendiendo 11/17 del grupo sin anti-SSA/SSB y todos los 7 pacientes del grupo con anti-SSA/SSB. Estos resultados se resumen en el cuadro XI, lo mismo que su significancia estadística.

Cuadro XI: Alteraciones hematológicas

Hallazgo	grupo		total	valor p*
	SSA/SSB positivo	SSA/SSB negativo		
Anemia	2/7	1/17	3/24	NS [‡]
Leucopenia**	1/7	2/17	3/24	NS
Linfopenia***	5/7	8/16	13/23	NS
VSG*** acelerada	7/7	11/17	18/24	NS

* X² y prueba de Fisher & no significativo ** 4000 leucocitos x mm²

*** 1500 linfocitos x mm² *** Velocidad de sedimentación globular

Hallazgos serológicos:

Factor reumatoide: El estudio de este autoanticuerpo por el método de latex se realizó en 28 pacientes del grupo total y 15 lo presentaron positivo (dilución igual o mayor de 1:60) (53.5%). 10/21 pacientes correspondieron al grupo anti-SSA/SSB negativo y 5/7 pacientes al grupo anti-SSA/SSB positivo (47.6% y 71.4% respectivamente). Por el método de Waaler-Rose el factor reumatoide resultó positivo (dilución igual o mayor de 1:60) en 5 de 20 pacientes (25%), 4/16 pacientes del grupo anti-SSA/SSB negati-

vo y 1/4 pacientes del grupo anti-SSA/SSB positivo (25% de cada grupo). - El método de nefelometría para factor reumatoide fue el que mayor positividad dió, resultando así en 19 de los 29 pacientes (65.5%). En el grupo de anti-SSA/SSB negativo se encontró en 12 (54.5%) y en el grupo anti-SSA/SSB positivo en los 7 pacientes (100%). Todos estos datos estan resumidos en el cuadro XII y los promedios del factor reumatoide por nefelometría estan incluidos en el cuadro XIII donde se refiere tambien su significancia estadística.

Al tratar de relacionar de diferente manera los grupos de estudio con respecto a los resultados de factor reumatoide encontramos: Dieciseis de 22 pacientes que conforman el grupo anti-SSA/SSB negativo tuvieron al menos por un método el factor reumatoide positivo y por el grupo anti-SSA/SSB positivo los 7 resultaron positivos. Tomando en cuenta los pacientes con factor reumatoide positivo por 2 o los 3 métodos estudiados se encontró que 11 de 28 tenían este hallazgo (grupo total), siendo 6 del grupo anti-SSA/SSB negativo y 5 del grupo anti-SSA/SSB positivo. La significancia estadística de estos datos esta incluida en el cuadro XII.

Inmunoglobulinas: La IgG se encontró elevada en 16 de los 29 pacientes (55%) y correspondió al grupo anti-SSA/SSB negativo tener 9 pacientes y al grupo anti-SSA/SSB positivo 7 pacientes (40.9% y 100% respectivamente). Esta diferencia fue significativa estadísticamente ($p < 0.05$) (cuadro XII), al igual que el estudio de los promedios de ambos grupos (t de Student) con respecto a esta inmunoglobulina reportó resultados muy significativos ($p < 0.001$) (cuadro XIII). La inmunoglobulina A se encontró elevada en 13 de 29 pacientes, 8 del grupo anti-SSA/SSB negativo y 5 del grupo SSA/SSB positivo (36% y 71% respectivamente), estas relaciones y el estudio de promedios no dieron significancia estadística (cuadros XII y XIII). La inmunoglobulina II solo se encontró elevada en 2 pacientes, ambos del grupo anti-SSA/SSB negativo, el estudio de promedios y la anterior relación no dió datos significativos (cuadros XII y XIII).

Al estudiar de diferente manera la elevación de las inmunoglobulinas en estos pacientes nos demostró lo siguiente: 10 de los 29 pacientes estudiados tuvieron elevación de 2 o las 3 inmunoglobulinas, correspondiendo a 5 pacientes del grupo anti-SSA/SSB negativo y 4 del grupo anti-SSA/SSB

positivo. Del grupo total, solo 9 pacientes no mostraron al menos elevación en una inmunoglobulina y todos eran del grupo anti-SSA/SSB negativo (cuadro XII).

Complemento: Se investigó el complemento en sus fracciones C'3 y C'4. La fracción C'3 del complemento se encontró disminuida en 9 del grupo total (31%), 5 del grupo anti-SSA/SSB negativo y 4 del grupo anti-SSA/SSB positivo (23% y 57% respectivamente). Esto no resultó en diferencia significativa estadísticamente (cuadro XII), pero en el estudio de promedios sí se encontró diferencia ($p < 0.05$) (cuadro XIII). En su fracción C'4 -- del complemento hubo disminución en 13 de los 29 pacientes (45%), 8 del grupo anti-SSA/SSB negativo y 5 del grupo anti-SSA/SSB positivo (18% y 43% respectivamente). Esto al igual que el estudio de promedios no reveló significancia estadística (cuadros XII y XIII). Del grupo total de 29 pacientes se encontró que en 15 había hipocomplementemia ya sea de una o las dos fracciones y también se encontró que 7 de estos 29 pacientes tenían las dos fracciones de complemento disminuidas. Las relaciones de estos resultados y su significancia estadística se encuentran en el cuadro XII.

La Beta-2-microglobulina se encontró elevada en 10 de 18 pacientes en los que se determinó (55.5%), en los 8 restantes se encontró normal o disminuida. El grupo anti-SSA/SSB negativo presentó 7 elevaciones de los 14 casos muestreados y el grupo anti-SSA/SSB positivo mostró 3 elevaciones de 4 pacientes incluidos (50% y 75% respectivamente), estos resultados no fueron significativos estadísticamente pero el estudio de promedios (t de Student) mostró una diferencia significativa ($p < 0.001$). Estos datos están incluidos en el cuadro XII y XIII.

Anticuerpos antinucleares por inmunofluorescencia: Este estudio se realizó en dos sustratos: riñón de ratón y células HEP-2. En total 26 de los 29 pacientes estudiados (89.6%) fueron positivos al menos para un sustrato. Al sustrato riñón de ratón se encontraron 19 pacientes (65.5%) y 14 (63.6%) correspondió al grupo anti-SSA/SSB negativo y 5 (71.5%) al grupo anti-SSA/SSB positivo. El patrón más frecuente en este tipo de sustrato fue el moteado, resultando en 16 de los 29 pacientes (55%), el segundo lugar correspondió a homogéneo difuso (7 pacientes: 24%), en seguida el patrón lineal periférico (5 pacientes: 17%) y finalmente el patrón nucleo

Cuadro XII: Estudios serológicos

Estudio	grupo		total	p*
	SSA/SSB positivo	SSA/SSB negativo		
Factor reumatoide positivo				
Latex	5/7	10/21	15/28	NS&
Waller-Rose	1/4	4/16	5/20	NS
Nefelometria	7/7	12/29	19/29	NS
Por 2 ó 3 métodos	5/7	6/21	11/28	NS
Inmunoglobulinas elevadas				
IgG	7/7	9/22	16/29	<0.05
IgA	5/7	8/22	13/29	NS
IgM	0/7	2/22	2/29	NS
Dos ó las 3 elevadas	5/7	5/22	10/29	<0.05
Complemento disminuido				
C 3	4/7	5/22	9/29	NS
C 4	5/7	8/22	13/29	NS
Una ó las 2 fracciones	6/7	9/22	15/29	NS
Beta-2-microglobulina elevada	3/4	7/14	10/18	NS

* χ^2 y prueba de Fisher & No significativo

Cuadro XIII: Estudios serológicos (promedios).

Estudio	grupo		valor p*
	SSA/SSB positivo $\bar{X} \pm DE^{**}$	SSA/SSB negativo $\bar{X} \pm DE$	
Factor reumatoide***	546±515.99	597±472.47	NS&
Inmunoglobulina G	3025.71±765.26	1524±443.44	< 0.001
Inmunoglobulina A	374±72.39	288.09±142.30	NS
Inmunoglobulina M	232.42±49.34	250.13±227.29	NS
Fracción C 3(complemento)	66.57±32.69	119±49.81	< 0.05
Fracción C 4(complemento)	16.28±12.06	34.5±26.34	NS
Beta-2-microglobulina	15846.2±10319.4	4112.8±3968.21	< 0.01

* t de Student ** Promedio ± Desviación estandar(una).

*** Por nefelometria & No significativo

DISCUSION

Diferentes estudios de pacientes con síndrome de Sjögren primario han mostrado que los anticuerpos anti-SSA y SSB son frecuentes y en ocasiones marcadores útiles para el diagnóstico. Recientemente también ha sido posible detectar pacientes con mayor riesgo de tener manifestaciones extra glandulares (16, 32). La frecuencia de estos marcadores serológicos en nuestro estudio fue de 24.1%, encontrándose en 7 de los 29 pacientes estudiados y llamando la atención que en todos estaban presentes ambos anticuerpos anti-SSA y anti-SSB.

La frecuencia de autoanticuerpos anti-SSA y anti-SSB se ha reportado en pacientes con síndrome de Sjögren desde un 16% a un 70% o aún más alto en ciertos grupos seleccionados (3,9,13,32,50,51). Usualmente los anticuerpos anti-SSB se encuentran en menor proporción. En estos estudios la frecuencia de autoanticuerpos fue determinada por medio del método de inmunodifusión doble (ouchterlony), utilizado también en nuestro estudio.

Un estudio interesante ya mencionado previamente (15), mostró que mediante un método más sensible (ELISA), la frecuencia del anticuerpo anti-SSA es de 96% y del anti-SSB de 87%. Esto en pacientes con síndrome de Sjögren primario y secundario. Separando a los pacientes con síndrome de Sjögren primario, estos anticuerpos se encuentran aún más frecuentemente (anti-SSA: 100% y anti-SSB: 98%). El mismo estudio reporta que por inmunodifusión doble del total de pacientes, el 37% tenían anti-SSA y 20% anti-SSB.

La frecuencia de anti-SSA y anti-SSB en nuestros pacientes aunque baja, no es diferente a reportes previos en nuestro medio (22) y en otros sitios (15,52).

El hallazgo (inesperado) de la coexistencia en todos nuestros pacientes de anticuerpos anti-SSA y anti-SSB positivos, tiene explicaciones basadas en reportes de la literatura actual como son: a) las evidencias bioquímicas de que ambos antígenos SSA y SSB forman un complejo único y que en ocasiones pueden encontrarse individualmente explicando esta coincidencia (28,30), b) los estudios que han reportado que los anticuerpos anti-SSA y anti-SSB son más frecuentes en síndrome de Sjögren primario cuando

Algunos de estos datos, como la hipergammaglobulinemia y la elevación de IgG, así como la tendencia a la hipocomplementemia ya se han reportado como más frecuentes en pacientes con anti-SSA/SSB (15,32); nuestro estudio coincide con estos hallazgos.

La novedad en cuanto a otros reportes es la frecuencia significativa de albuminuria y/o hematuria (menor de 500mg/día y microscópica respectivamente)-esto en pacientes con anti-SSA/SSB positivos-. La existencia de glomerulopatía en el síndrome de Sjögren es reconocida (43), la glomerulopatía membranosa, proliferativa focal o membrano-proliferativa son mencionadas (43,54). Llama la atención la poca afección en la función renal en los pacientes con síndrome de Sjögren primario, tal y como sucedió en nuestros pacientes. Un hallazgo útil para diferenciar estas alteraciones de otras enfermedades del tejido conjuntivo, como el lupus eritematoso generalizado, en el cual la nefropatía es más grave. La evolución de --nuestros pacientes en la esfera renal ha sido "benigna" y no justificó en ningún momento, mayor estudio diagnóstico. Un dato interesante es que los anticuerpos anti-SSA se han encontrado en el riñón humano (61), esto aparentemente podría explicar nuestro hallazgo.

Un hallazgo serológico reportado previamente como índice de actividad en el síndrome de Sjögren (56), el del incremento de la Beta-2-microglobulina. Esta glicoproteína se encontró elevada significativamente en los pacientes positivos a anti-SSA/SSB. Tal dato no ha sido reportado a la fecha. Se sabe que la Beta-2-microglobulina forma parte de los antígenos clase I (A, B y C), del complejo mayor de histocompatibilidad (55) con la diferencia de que es codificada en el cromosoma 15 y también se ha encontrado libre en el suero.

La importancia de los autoanticuerpos y en especial de anti-SSA y anti-SSB en la patogénesis del síndrome de Sjögren, así como de otras enfermedades del tejido conjuntivo, es desconocida. Su importancia para detectar ciertos subtipos de pacientes con síndrome de Sjögren más grave -sugeriría que podría participar en la patogenia, aunque el actual estudio no concuerde totalmente con esto. Así mismo, su presencia en el lupus eritematoso generalizado, ha denotado ciertas diferencias clínicas -en los pacientes que contienen estos anticuerpos (17,18,19). El hallazgo

casí universal en el síndrome de Sjögren (15) de estos anticuerpos y su hallazgo ocasional en población normal recientemente (20,21), ha complicado la importancia que tienen respecto a la patogénesis de estas enfermedades.

Un dato interesante es la relación que se le ha encontrado con ciertos virus como el adenovirus y el virus Epstein-Barr, ya que el antígeno SSB se ha encontrado que forma complejos con el RNA asociado a estos virus (53).

La hiperreactividad policlonal de células B en pacientes con síndrome de Sjögren puede ser explicada por alteraciones intrínsecas de los linfocitos B, hipofunción supresora T o incluso por un factor viral (el virus de Epstein-Barr es activador policlonal). Todo ello conduciría a los hallazgos serológicos encontrados en estos pacientes que incluyen, factor reumatoide positivo, anticuerpos antinucleares e hipergammaglobulinemia (32). Los autoanticuerpos parecen tener importancia en cuanto a la patogénesis de las manifestaciones extraglandulares del síndrome de Sjögren, y aún en otras alteraciones como el bloqueo cardíaco congénito (19). Los anticuerpos anti-SSA y anti-SSB se encuentran en la misma proporción en pacientes con Sjögren glandular y extraglandular en nuestro estudio. La importancia de los complejos inmunes circulantes también es interesante pero su frecuencia es similar en pacientes con datos extraglandulares y glandulares (57), y no se ha logrado establecer si estos complejos inmunes están constituidos por los anticuerpos anti-SSA y SSB.

Finalmente, la respuesta inmune está codificada o al menos modulada parcialmente, por la región HLA-D (55). La frecuencia elevada de HLA-DR2, DR3 y MT2 (Dw52) en pacientes con síndrome de Sjögren primario con presencia de anticuerpos anti-SSA y anti-SSB, sugieren que su producción o expresión pueda estar relacionada. Si esto es responsable de las manifestaciones clínicas encontradas en estos pacientes, es desconocido.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Decker JL: American Rheumatism Association Nomenclature and Classification of Arthritis and Rheumatism (1983). *Arthritis Rheum.* 1983; 26 : 1029
- 2.- Bloch KJ, Buchanan WW, Whol MJ, Bunim JJ: Sjögren's syndrome. A clinical, pathological and serologic study of sixty-two cases. *Medicine.* 1965; 44: 187
- 3.- Fox RI, Howell FV, Bone RC, Michelson P: Primary Sjögren syndrome: - Clinical and immunopathologic features. *Semin Arthritis Rheum.* 1984; 15: 77
- 4.- Ropes MW, Bennett GA, Cobb S: Diagnostic criteria for rheumatoid arthritis. *Bull Rheum Dis.* 1958; 9: 175
- 5.- Tan EM, Cohen AS, Fries J y CoIs: Criteria for the classification of of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1982; 25: 1271
- 6.- Subcommittee for Scleroderma Criteria of the American Rheumatism Association Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee: Preliminary - criteria for the classification of systemic sclerosis (Scleroderma). *Bull Rheum Dis.* 1980; 23: 581
- 7.- Moutsopoulos HM, Chused TM, Dean LM y CoIs: Sjögren's syndrome (Sicca syndrome): Current issues. *Ann Intern Med.* 1980; 92: 212
- 8.- Shearn MA: Sjögren's syndrome. Philadelphia, W.B. Saunders Company. 1971.
- 9.- Alspaugh MA, Talaí N, Tan EM: Differentiation and characterization of autoantibodies and their antigens in Sjögren's syndrome. *Arthritis - Rheum.* 1976; 19: 216
- 10.- Jones BR: Lacrimal and salivary precipitating antibodies in Sjögren's syndrome. *Lancet* 11. 1958; 773
- 11.- Anderson JR, Gray KG, Beck JS, Kinnear WF: Precipitating autoantibodies in Sjögren's syndrome. *Lancet* 1 11. 1961; 456
- 12.- Anderson JR, Gray KG, Beck JS, Buchanan WW, McElhinney AJ: Precipitating auto-antibodies in the connective tissue diseases. *Ann Rheum Dis* 1962; 21: 360
- 13.- Clark G, Reichlin M, Tomasi JB: Characterization of a soluble cytoplasmic antigen reactive with sera from patients with systemic lupus erythematosus. *J Immunol.* 1969; 102: 117
- 14.- Alspaugh M, Maddison P: Relation of the identity of certain antigen-antibody systems in systemic lupus erythematosus and Sjögren syndrome: an interlaboratory collaboration. *Arthritis Rheum.* 1979; 22: 796
- 15.- Harley JB, Alexander EL, Bias WB y CoIs: Anti-Ro (SS-A) and anti-La (SS-B) in patients with Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum:* 1986; - 29: 196
- 16.- Martínez-Lavin M, Vaughan JH, Tan EM: Autoantibodies and spectrum of Sjögren's syndrome. *Ann Int Med.* 1979; 91: 185
- 17.- Sontheimer RD, Maddison PJ, Reichlin M y CoIs: Serologic and HLA associations in subacute cutaneous lupus erythematosus, a clinical - subset of lupus erythematosus. *Ann Intern Med.* 1982; 97: 664
- 18.- Provost TT, Arnett FC, Reichlin M: C2 deficiency, lupus erythematosus and anticytoplasmic Ro (SSA) antibodies (abstr). *Arthritis Rheum* 1982; 25: 541

- 19.- Lockshir MD, Gibosfky A, Peebles CL y Cols: Neonatal lupus erythematosus with heart block: family study of a patient with anti-SSA y -SSB antibodies. *Arthritis Rheum.* 1983; 26: 210
- 20.- Cortés JJ, Ayala A, Reyes P, De la luna E, González E: Prevalencia de autoanticuerpos en el embarazo normal y en lúpicas embarazadas. - XIII Congreso Mexicano de Reumatología, Resúmenes de trabajo. 1985; p 21
- 21.- Scopelitis E, Perez M, Biundo JJ: Anti-SSA (Ro) antibody: a connective tissue disease marker. *J Rheum.* 1985; 12: 1105
- 22.- Cortés JJ, Sabanes J, Reyes PA: Anti-SSA and anti-SSB autoantibodies in Sjögren's syndrome and lupus erythematosus in Mexican mestizos (letter). *Clin Exp Rheum.* 1985; 3: 277
- 23.- Cused TM, Kassan SS, Opelz G, Moutsopoulos HM, Terasaki PI: Sjögren's syndrome associated with HLA-Dw3. *N Engl J Med.* 1972; 296: 895
- 24.- Fye KH, Terasaki PI, Michalski JP, Daniels TE, Opelz G, Talal N: Relationship of HLA-Dw3 and HLA-B8 to Sjögren's syndrome. *Arthritis -- Rheum.* 1978; 21: 337
- 25.- Wilson RW, Provost TT, Bias WB y Cols: Sjögren's syndrome influence of multiple HLA-D region alloantigens on clinical and serological expression. *Arthritis Rheum.* 1984; 27: 1245
- 26.- Harley JB, Rosario MO, Yamagata H, Fox OF, Koren E: Immunologic and structural studies of the lupus/Sjögren's syndrome autoantigen, La/SSB, with monoclonal antibody. *J Clin Invest.* 1985; 76: 801
- 27.- Eisenberg RA: Association between the Ro and La antigenic determinants: immunodiffusion analysis of human spleen extract. *J Immunol.* 1985; 135: 1707
- 28.- Herrera R, Provost T, Diaz L: Caracterización molecular de Ro/SSA y La/SSB. XIII Congreso Mexicano de Reumatología. Resúmenes de trabajo. 1985; p 39.
- 29.- Deng J, Takasaky Y, Tan E: No histone nuclear antigens reactive -- with synchronized cells. *J Cell Biol.* 1981; 91: 654
- 30.- Hendrick JP, Wolin SL, Rinke J, Lerner MR, Steitz JA: Ro small cytoplasmic ribonucleoproteins are a subclass of La ribonucleoproteins: further characterization of the Ro and La small ribonucleoproteins from uninfected mammalian cells. *Mol Cell Biol.* 1981; 1: 1138
- 31.- Alexander EL, Provost TT, Arnett FC, Stevens MB: Vasculitis in Sjögren's syndrome: association with autoantibodies to Ro (SSA). *Arthritis Rheum.* 1981; 24(supl): 588
- 31a.- Alexander EL, Provost TT: Cutaneous manifestations of primary Sjögren's syndrome: a reflection of vasculitis and association with anti-Ro(SSA) antibodies. *J Invest Dermatol.* 1983; 80: 386
- 32.- Alexander EL, Arnett FC, Provost TT, Stevens MB: Sjögren's syndrome: association of anti-Ro (SSA) antibodies with vasculitis, hematologic abnormalities, and serologic hyperreactivity. *Ann Int Med.* 1983; 98: 155
- 33.- Alexander EL, Provost TT, Stevens MB, Alexander GA: Neurologic complications of primary Sjögren's syndrome. *Medicine.* 1982; 61: 247
- 34.- Maury CRJ, Törnroth T, Teppo AM: Atrophic gastritis in Sjögren syndrome. Morphologic, biochemical and immunologic findings. *Arthritis Rheum.* 1985; 28: 388

- 35.- Gorodezky C, Terán L, Escobar-Gutiérrez A: HLA frecuencias in mexi - can mestizo population. *Tissue Antigens*. 1979; 14: 347
- 36.- Fox RI, Robinson CHA, Curd JG, Kozin F, Howell FV: Sjögren's syndro - me. Proposed criteria for classification. *Arthritis Rheum*. 1986; 29: 577
- 37.- Greenspan J, Daniels T, Tatal N y Cois: The histopathology of Sjög - gren's syndrome in labial biopsies. *Oral Surg*. 1974; 37: 64
- 38.- Chisholm D, Watherhouse J, Mason D: Lymphocytic sialadenitis in the major and minor glands: a correlation in postmortem subjects. *J Clin Pathol*. 1970; 23: 690
- 39.- Tarpley T, Anderson L, White C: Minor salivary gland involvement in Sjögren's syndrome. *Oral Surg*. 1974; 27: 64
- 40.- Alarcón-Segovia D, Ibañez G, Velázquez-Forero F, Hernández-Ortiz J, González-Jiménez Y: Sjögren's syndrome in sistemic lupus erythemato - sus: clinical and subclinical manifestations. *Ann Intern Med*. 1974; 81: 577
- 41.- Alarcón-Segovia D, Ibañez G, Hernández-Ortiz J, Velázquez-Forero F, González-Jiménez Y: Sjögren's syndrome in progressive systemic scler - osis (scleroderma). *Am J Med*. 1974; 57: 78
- 42.- Alarcón-Segovia D: Syntomatic Sjögren's syndrome in mixed connective tissue disease. *J Rheumatol*. 1976; 3: 181
- 43.- Whaley K, AIsbaugh MA: Sjögren's syndrome in Kelley W Harris (Eds) : 2ª Edición: *Textbook of Rheumatology*. New York, W.B. Saunders. 1985; pp 956
- 44.- Carson UA: Rheumatoid factor. In Kelley W Harris (Eds): 2ª Edición : *Textbook of Rheumatology*. New York, W.B. Saunders. 1985; pp 664
- 45.- Tan EM, Rodnan GP, Garcia I, Moroi Y, Fritztler MJ, Peebles C: Diver - sity of antinuclear antibodies in progresive systemic sclerosis. *Ar - thritis Rheum*. 1980; 23: 617
- 46.- Dumonde DC, Steward MW: Laboratory Test in Rheumatic Diseases. Stan - darization in Laboratory and Clinical Practice. University Park -- Press. 1979.
- 47.- Holborow EJ, Weir DM, Johnson GD: A serum factor in lupus erythemato - sus with affinity for tissue nuclei. *Br Med J*. 1957; 2: 732
- 48.- Northway JD, Tan EM: Differentiation of antinuclear antibodies givin speckled staining pattern in immunofluorescence. *Clin Immunol Immunol - ogy*. 1975; 1: 140
- 49.- Kurata N, Tan EM: Identification of antibodies to nuclear acidic an - tigen by counter immunoelectrophoresis. *Arthritis Rheum*. 1976; 19: 574
- 50.- Kassan SS, Akisuki M, Steinberg AD, Reddick RL, Chused TM: Antibody to a soluble acidic nuclear antigen in Sjögren's syndrome. *Am J Med*. 1977; 63: 328
- 51.- Chused TM: Sjögren syndrome (sicca syndrome): current issues, NIH - conference. *Ann Intern Med*; 1980; 92: 212
- 52.- AIsbaugh MA, Buchanan WW, Whaley K: Precipitating antibodies to celu - lar antigens in Sjögren's syndrome, rheumatoid arthritis and other - organ and non-organ specific. *Ann Rheum Dis*. 1978; 37: 244

- 53.- Lerner M, Andrews N, Miller J y cols: Two small RNAs encoded by Epstein-Barr virus and complexed with protein are precipitated by antibodies from patients with systemic lupus. Proc Natl Acad Sci USA. -- 1981; 78: 805
- 54.- Kraus A, Palacios A, Negore N, Martínez-Cordero E, Díaz-Jouanen E, Alarcón-Segovia D: Nefropatía del síndrome de Sjögren primario. XIII Congreso Mexicano de Reumatología. Reuniones de trabajo. 1985; p 42.
- 55.- Winchester RJ: The major histocompatibility complex. In Kelley W Harris (Eds), 2ª Edición. Textbook of Rheumatology. New York. WB Saunders, 1985; pp 36
- 56.- Ström T, Eurin PE, Karlsson A: Serum Beta-2-microglobulin in Sjögren syndrome. Scand J Rheum. 1978; 7: 97
- 57.- Fischbach M, Chard D, Christensen M y Cols: Immune complexes in Sjögren's syndrome. Arthritis Rheum. 1980; 23: 791
- 58.- Sharp GC, Irvin WS, Tan EM, Gould RG, Holman HR: Mixed connective tissue disease: an apparently distinct rheumatic disease syndrome associated with a specific antibody to extractable nuclear antigen (ENA) Am J Med. 1972; 52: 148
- 59.- Tan EM, Schur PH, Carr RI, Kunkel HG: Desoxyribose-nucleic acid (DNA) and antibodies to DNA in the serum of patients with systemic lupus erythematosus. J Clin Invest. 1966; 45: 1732
- 60.- Feinstein AR: Clinical Biostatistic, Mosby Co. 1977. Chapter 20: pp 287-304
- 61.- Harmon CA, Deng JS, Peebles CL, Tan EM: The importance of tissue substrate in the SSA-A/Ro antigen-antibody system. Arthritis Rheum. -- 1984; 27: 166