

SÍNDROME DE SJÖGREN*

ALVIMIRA BRITO, JOÃO FIGUEIRINHAS, MADALENA RAMOS, ANA LUÍSA SOARES,
LÍDIA R. NEVES, JUDITE LOBO, LUÍSA SOUSA E FARO

Serviço de Estomatologia, Reumatologia, Anatomia Patológica e Patologia Clínica. Hospital Pulido Valente.
Serviço de Oftalmologia. Hospital de Santo António dos Capuchos. Lisboa.

RESUMO

O presente trabalho consta de duas partes estando incluída na primeira a revisão teórica e conceitos actuais sobre o tema e na segunda, a casuística do serviço de Estomatologia do Hospital Pulido Valente. De Abril de 1989 a 1991 (2 anos) vem sendo realizado um estudo sobre o Síndrome de SJÖGREN (Primário e Secundário) de carácter multidisciplinar tendo tido a particular colaboração do Instituto Português de Reumatologia. Com este trabalho pretendemos demonstrar a importância da avaliação oral no estudo das doenças multissistémicas bem como estabelecer critérios de diagnóstico para a população portuguesa. Avaliámos 80 casos suspeitos de Síndrome Sjögren, 66 completamente estudados e cujo motivo da consulta foram a Xerostomia/Xeroftalmia/Hipertrofia das Glândulas parótidas, sintomas estes isolados ou em associação com outras patologias e após terem sido eliminadas outras causas dos mesmos. Tivemos que estabelecer os valores de referência salivares para a população portuguesa em 21 indivíduos voluntários e saudáveis (grupo de controle). A Xerostomia foi avaliada pela Sialoquímica, Sialografia, Cintigrafia e Biopsias do lábio inferior e da glândula sublingual. O exame oftalmológico foi efectuado no serviço de Oftalmologia do Hospital de Santo António dos Capuchos pelos testes de Schirmer, Rosa de Bengala e Ruptura Lacrimal. Apesar do Síndrome de Sjögren, até à presente data, estar muito pouco definido em relação à terapêutica, estes doentes necessitam de cuidados médicos e a Estomatologia tem um papel fundamental sob ponto de vista diagnóstico e terapêutico. Fica-se assim com a noção de que este síndrome não é tão infrequente como se poderia pensar e a avaliação da vertente oral é importante para o estabelecimento do grau da doença e seu tratamento.

SUMMARY

Sjögren's Syndrome

This paper consists the theoretical review and the current concepts of the subject and the second includes the casuistry of the Stomatology Department of the Pulido Valente Hospital. From April 1989 to 1991 (2 years), a study was made on Sjögren Syndrome (Primary and Secondary) of multiple character with the particular co-operation of the Portuguese Institute of Rheumatology. With this paper we wish to point out the importance of the oral evaluation of the study of the plurisystemic diseases as well as to establish criterions of diagnosis for the Portuguese population. Eighty cases of suspected Sjögren's Syndrome have been assessed, 66 of which have been fully. The reason for the consultation was dry mouth, dry eyes and enlargement of parotid glands. The symptoms were isolated or in association with other pathologies after other causes had been excluded. We had to establish the salivary reference values for the Portuguese population in 22 healthy volunteers. The xerostomia was evaluated by the Sialochemistry, Sialography, Cintigraphy and biopsies of the lower lip and of the sublingual gland. The ophthalmologic examination took place in the Ophthalmology Department of Santo António dos Capuchos Hospital by mens of Shirmer test, Rosa Bengala and B.U.T. In spite of Sjögren's Syndrome being, up to now, so remotely determined in connection with the treatment, these patients need medical care and Stomatology plays a fundamental role as far as the diagnosis and the therapeutic points of view are concerned. We maintain the notion that the Syndrome is not as infrequent as one would believe and the evaluation of the oral field is important to establish the degree of the disease and its treatment.

* Apresentado nas IV
Jornadas Hospitalares
de Estomatologia e
Cirurgia Maxilo-Facial.
Novembro 1992

INTRODUÇÃO

O Síndrome de Sjögren encontra-se numa encruzilhada de toda a Medicina pois que envolve vários sistemas desde o tubo digestivo onde as manifestações orais se tornam patentes até ao sistema nervoso que, embora raramente afectado, pode também fazer parte da patologia associada a este síndrome.

A sua história remonta a 1888 quando, pela primeira vez, o compromisso simultâneo das glândulas lacrimais e salivares foi observado por Mikulicz.

Em 1925 Gougerot observou que a secura ocular não era senão um elemento de um síndrome seco mais extenso que atingia também a boca, laringe e as mucosas nasal e vaginal; dois anos depois, Howers, oftalmologista holandês associou a frequente ligação dos sintomas articulares à queratite e em 1933 Sjögren define o síndrome que leva o seu nome: querato-conjuntivite seca, compromisso das glândulas salivares e poliartrite. Em 1961 surge o conceito mais alargado da doença na qual a Poliartrite Reumatóide pode ser substituída por uma doença auto-imune.

Em 1964 levanta-se a possível associação deste síndrome com o linfoma maligno.

A descoberta dos antígenos nucleares específicos na doença e a evidência do terreno genético, graças aos estudos dos antígenos de histocompatibilidade, efectuados em 1975 e conduzidos por Moutsopoulos et al veio a dar uma grande achega a este síndrome.

No conceito actual o Síndrome de Sjögren é uma exocrinopatia crónica auto-imune afectando predominantemente as glândulas salivares e lacrimais cuja característica mais importante é a infiltração linfocitária dos parênquimas glandulares e dos órgãos podendo esta extensão agrupar este síndrome em três rubricas fundamentais: infiltração das glândulas exócrinas, infiltração dos vários órgãos. Aparecimento do Síndrome linfo-proliferativo.

EPIDEMIOLOGIA

É visto predominantemente em mulheres na altura da menopausa e há autores¹ que mencionam formas familiares (p.ex. 12 casos em três gerações, 22 casos em 10 famílias, etc.) o que sugere a intervenção dum factor genético.

ETIOPATOGENIA

Factores Imunológicos: Significativos progressos tem sido feitos para se perceber a fisiopatologia do Síndrome Sjögren Primário (S.S.P.).

Estudos recentes² demonstraram que o infiltrado inicial é formado por linfocitos B sendo mais tarde de grande predominância os linfocitos T (T - Helper) à volta dos ductos salivares levando à estimulação crónica dos primeiros (evolução para os linfomas B).

Em contrapartida a diminuição dos T - Supressor e células B na glândula salivar conduz à uma hiper-actividade dos linfocitos B com formação dos auto-anticorpos.

Ainda dentro dos factores imunológicos outros dados sugerem que as células B glandulares seriam também activadas segregando grande quantidade de imunoglobulinas (IgM) demonstrando desta maneira que os tecidos exócrinos seriam o local de expansão das células B clonais provavelmente devido à existência nestas células de um marcador CD5 também existente no sangue periférico dos doentes com S.S. P., Artrite Reumatóide e Lupus Eritematoso Sistémico o qual seria seria um *pivot* importante na fisiopatologia do S.Sjögren Primário.

Estas células CD5 não aparecem:

- a) em doentes sujeitos à terapêutica corticóide, químico ou radioterapia.
- b) em doentes com melhoria clínica.

As células Natural Killers (N.K.) seriam as células que impediriam a evolução do S. S. P. para a malignidade não existindo nas glândulas salivares afectadas.

Terreno Genético¹: Existe uma ligação muito estreita entre o S. Sjögren e os antígenos de histocompatibilidade HLA - B₈ e DW3 assim como vários alo-antígenos linfocitários B; a ligação com DW3 é mais forte do que com B8 tanto no S. Sjögren Primário como no S. Sjögren Secundário associado à Artrite Reumatóide.

A presença de alo-antígenos linfocitários pertencentes ao grupo *Ia - Like* (Ia 172 e Ia 350) associados ao S.S.P. ou S.S.S. veio ainda mais reforçar o aspecto genético da doença.

Assim o S. Sjögren Primário estaria ligado ao grupo HLA - B₈; DW3, DR3, e o S.Sjögren Secundário ao DR4; o Ia 172 e o Ia 350 pertenceriam a ambas formas da doença; o Ia 715 ficaria exclusivamente ligado à forma Primária.

Factores Virais:³⁻⁶ A etiologia viral nas doenças reumáticas auto-ímmunes tem sido suspeita mas nunca provada!

Esta possibilidade tem vindo a ser cada vez mais provável pela associação do HIV com doença salivar em adultos e crianças pós transfusão, surgindo como tumefacção da Glândula (Gl) parótida, xerostomia, xeroftalmia e diminuição do fluxo salivar.

O diagnóstico faz-se pela pesquisa dos anticorpos HIV podendo haver falsos positivos em doentes com hipergamaglobulinemia; no entanto a diferença mais importante é a ausência dos R₀ e La no HIV associado à doença salivar.

A associação do S. Sjögren com Citomegalovírus parece não existir num estudo efectuado por C. Scully⁷.

SINTOMATOLOGIA

A infiltração linfocitária dos parênquimas glandulares e dos órgãos é a marca fundamental do S. Sjögren sendo a responsável pela sintomatologia que compõe o quadro clínico.

Em função da topografia e da extensão da linfoproliferação pode-se ordenar os numerosos sintomas que se observam no decurso da doença sob três rubricas mencionadas anteriormente constituindo assim o Síndrome Sjögren Primário quando não há associação com conectivites e doenças auto-ímmunes distinguindo-se

do Síndrome de Sjögren Secundário onde esta associação se verifica.

Assim teremos:

QUADRO CLÍNICO DO SINDROME SJÖGREN PRIMÁRIO (S.S.P.)²

* **Sintomas de Exocrinopatia:** Xeroftalmia; Xerostomia; Hipertrofia das Glândulas salivares *Major*; Xerotraqueia; Dispareunia; Pele seca; Gastrite atrofica; Pancreatite sub-clínica.

* **Sintomas Extraglandulares (d. Sistémicas) - 1/3 dos doentes (Moutsopoulos 1990):** Fadiga fácil; Temperatura sub-febril; Mialgias/artralgias; Fenómeno de Raynaud; Compromisso renal (nefrite intersticial/glomerulonefrite/membranosa; Compromisso pulmonar (fibrose pulmonar intersticial); Púrpura; Miosite e neuropatia periférica; Compromisso do S.N.C. (muito raro)

* **Sintomas Linfoproliferativos:** Evolução para linfomas nos casos de S. S. P. sistémico, risco esse que ocorre em doentes com hipertrofia das parótidas, esplenomegália, adenopatias e terapêutica prévia com químico ou radioterapia para a doença (Moutsopoulos 1990)²

QUADRO CLÍNICO DO SINDROME SJÖGREN SECUNDÁRIO (S.S.S.)

Xerostomia; Xeroftalmia; Conectivite /doença auto-Imune; Hipertrofia das glândulas salivares *Major* que pode ou não existir.

Iremos seguidamente abordar cada um destes sintomas mas sendo a vertente oral aquela onde o nosso trabalho mais incidiu faremos uma menção mais detalhada à Xerostomia contemplando: Definição; Factores etiológicos; Fisiopatologia; Manifestação clínicas; Exame objectivo; Métodos de avaliação

Definição^{1,8} – Xerostomia é um dos sintomas principais do Síndrome de Sjögren surgindo como sensação de boca seca consequente a uma hiposialia esta por sua vez causada pela infiltração linfocitária das glândulas salivares.

Factores Etiológicos⁸ – **D. Congénitas:** aplasia das glândulas salivares principais; disfunção salivar; imperfuração ou ausência dos orifícios dos canais salivares. **D. Glândulas Salivares:** parotidectomia/submaxilectomia; radioterapia cervico-facial; parotidites ou submaxilites virais. Medicamentos: Psicótropos (fenotiazinas, benzodiazepinas, imipramina e derivados); IMAO, hipnóticos; Anticolinérgicos; Bloqueantes; Anti- Inflamatórios (fenilbutazona); D-Penicilamina; Bussulfan. **Asialias Neurológicas:** Esclerose em placas; Diabetes insípida; D. Parkinson. **Xerostomia dos idosos.**

Fisiopatologia⁸ – As principais causas de um balanço salivar negativo estão baseadas nas alterações do mecanismo normal de produção da saliva (centros cere-

brais, fibras do simpático e do parassimpático) e outros factores que determinam o consumo salivar.

Assim teremos:

1. Diminuição dos estímulos periféricos ou alterações dos impulsos centrais (Xerostomia dos idosos).
2. Alterações dos centros nervosos centrais (Stress, oligomenorreia, adiposidade, síndrome de hipertrofia parotídea recidivante.
3. Alterações da inervação da própria glândula (antidepressivos, etc).

Alterações da produção da saliva dentro da própria glândula por: Diminuição, ausência ou alterações no metabolismo da água (desidratação, diabetes mellitus e insípida); Diminuição ou ausência de ácinos (radiações; síndrome de Sjögren).

Alterações na condução da saliva: cálculos; sialadenites crónicas; ectasias dos ductos; destruição do parênquima salivar.

Aumento do consumo salivar: respiradores bucais; doentes com próteses novas.

Manifestações clínicas¹: secura da boca; diminuição ou ausência de saliva; dificuldades na mastigação dos alimentos; dificuldade na deglutição; empurrar os alimentos com água; glossodínea; ardor na boca; ingestão de muita água; dificuldade na fala.

Exame objectivo⁹: cáries rampantes; glossite; fissuração ou ulcerações da boca/lábios; queilite angular; pequenas bolhas de saliva espumosa na língua e pavimento bucal; mucosas muito secas e brilhantes; gengivite; *Factor ex ore.*

Métodos de avaliação^{9,10}:

Sialometria – consiste na colheita da saliva total no período aproximado de 15' podendo ser efectuado com ou sem estimulação (sumo de limão).

Sialoquímica – é o estudo da composição electrolítica salivar alterada no S. Sjögren.

Sialografia – outro método de avaliação da Xerostomia que consiste na injeção de contraste lipo ou hidrossolúvel para estudo das alterações canaliculares e parenquimatosas do S. Sjögren. A parótida é a glândula mais indicada para o estudo e o dado sialográfico mais importante é a Sialectasia que define os estádios da doença três graus¹²:

- **Grau I** – Opacificação pontilhada ou miliar (pequenas ectasias).
- **Grau II** – Imagem em *bolas* mais volumosas e extravasões péricanais moderadas.
- **Grau III** – Imagem em *árvore morta* (só o canal principal e os canais mais volumosos são opacificados) e imagens de extravasão péricanalar (destruição acinar e dos pequenos canais e esclerose).

Os mesmos A.A.¹² admitem uma correspondência destes três graus com os dados anatomopatológicos:

- Gr. I - Ectasias canálises distais com pouca infiltração linfoplasmocitária.
- Gr. II - Ectasias mais numerosas e infiltração linfoplasmocitária abundante nodular ou difusa.
- Gr. III - Destruição acinar com predomínio da esclerose difusa périlobular ou intralobular com muito pouca ou mesmo nenhuma infiltração linfocitária.

Cintigrafia das glândulas salivares – é efectuada com Tc. 99 (pertecnato) dando uma avaliação global de todas as glândulas salivares

Biopsias da glândula sublingual e do lábio inferior – é um critério de diagnóstico de S. Sjögren de grande valor, embora se deva ter em atenção às alterações da estrutura glandular relacionadas com a idade destes doentes (atrofia dos ácinos, ectasia dos ductos e aumento do tecido fibroso) mais precocemente pronunciado nas mulheres¹³.

A biopsia é executada no lábio inferior pela técnica de Daniels¹³ e na glândula sublingual¹⁴⁻¹⁶.

As lesões anátomo-patológicas comportam dois tipos de elementos:

- Alterações das estruturas glandulares (ácinos e canais excretórios).
- Infiltração linfoplasmocitária e esclerose do parênquima glandular.

Os ácinos glandulares sofrem alterações morfológicas dando-lhes o aspecto de canaliculos primitivos – metaplasia canalicular acinar – os canaliculos sofrem uma involução dupla: atrofia do revestimento celular dando um aspecto de dilatação canalar ou pelo contrário, proliferação das células intraductais, retração do lúmen até à oclusão completa levando à formação das células epimioteliais.

O elemento mais característico da doença é a infiltração linfocitária do parênquima glandular conduzindo a uma sialadenite linfocitária com formação de folículos germinativos bem delimitados.

No seu ponto máximo esta proliferação linfocitária e a esclerose, às quais se junta por vezes um infiltrado adiposo, apagam totalmente os ácinos, e as glândulas chegam à atrofia.

Numa tentativa de apreciar e comparar a intensidade das lesões, várias técnicas foram propostas com fundamento no tamanho e número de folículos linfóides sendo a mais usada a de Chisolm e Mason^{1,17} que passamos a apresentar: Grau 0 - Glândula normal; Grau I - infiltrado ligeiro; Grau II - infiltrado médio (<1 foco/4mm²); Grau III - infiltrado médio (1 foco/4mm²); Grau IV - infiltrado médio (<1 foco/4mm²) (definindo-se 1 foco como agrupamento de 50 ou > 50 linfócitos).

No entanto, outros autores¹⁸, num artigo recente, criticam esta classificação, onde, em estudos que efectuaram, encontraram 6 - 9% de resultados falsos positivos numa população normal e 18 - 40% de falsos negativos em doentes suspeitos de S. Sjögren. Assim propõem na biopsia do lábio, oito critérios sendo três imunohistológi-

cos (IgG, IgA e IgM) e cinco histomorfométricos (vol% em ácinos, vol% em ductos intralobulares, vol% em vasos, vol% do infiltrado linfoplasmocitário difuso e média dos diâmetros interno e externo dos ductos intralobulares). Com a adição dos cinco critérios histomorfométricos a margem dos falsos positivos é de 1,5% a especificidade, 98,5% e a sensibilidade 100%.

XEROFTALMIA

Outra importante manifestação clínica do Síndrome Sjögren também resultante da infiltração linfocitária das glândulas lacrimais tendo como consequência a Querato-Conjuntivite Seca.

Manifesta-se como¹:

Sensação de corpo estranho; Sensação de queimadura; Excesso de secreções; Fadiga/sensibilidade/dores; Vermelhidão; Fotossensibilidade; Sensação de véu; Prurido.

O exame objectivo geralmente nada revela. Para confirmação da Xerofthalmia deve-se avaliar o grau de diminuição ou ausência da secreção lacrimal e a existência ou não querato-conjuntivite seca. A insuficiência lacrimal é avaliada pelo teste Schirmer I (N=5 - 15 mm); valores abaixo significam que há hiposecreção.

Este teste tem uma margem de erro de 16%¹⁹ isto é, 1 em cada 6 doentes é classificado como normal e 1 em cada 6 indivíduos saudáveis é classificado como doente. Daí o uso obrigatório dos outros testes.

A Querato-Conjuntivite Seca é confirmada pelo teste da Rosa de Bengala (corante que realça as microulcerações).

Não é um teste específico de Síndrome Sjögren, pois que também é positivo nas conjuntivites infecciosas, alérgicas e crónicas. A margem de erro é de 10%¹⁹.

Outros Testes: Ruptura lacrimal; Doseamento das proteínas lacrimais (lisoizima; lacto-ferrina); Imunoelctroforese das lágrimas.

A Hipertrofia das Glândulas Salivares *Major* aparecem em 1/3 ou 2/3 dos casos e pode aparecer sob 2 aspectos¹:

- Tumefacção episódica de evolução lenta e recidivante.
- Hipertrofia crónica com períodos de exacerbação.

Esta hipertrofia é raramente dolorosa; pode ser muito volumosa sendo normalmente a parótida a glândula mais atingida; geralmente é bilateral podendo não ser simétrica.

A conectivite que mais se associa ao Síndrome Sjögren Secundária é a Artrite Reumatóide^{1,17,20,21} e as doenças auto-ímmunes mais comuns referem-se ao Lupus Sistémico, hepatopatas auto-ímmunes, tiroidite de Hashimoto^{1,21}.

Serologia do Síndrome de Sjögren

A serologia do S.Sjögren compreende alterações hematológicas e das proteínas séricas sendo as primeiras, anemia do tipo inflamatório, leucopenia, trombopenia e as segundas, elevação das gamaglobulinas e da β_2 microglobulina^{1,20}.

As alterações mais significativas são a nível da imunologia (Factor Reumatoide no S.Sjögren Secundário formação dos auto-anticorpos anti-excretorios, anti-órgãos e anti-nucleares tanto no S. Sjögren Primário como no Secundário).

Parece haver uma correlação entre Factor Reumatoide e A.N.A. que estarão muito alterados²³. Tanto no síndrome Primário como no Secundário mas com maior acentuação neste último.

Em relação aos auto-anticorpos¹ que são a marca serológica da doença a pesquisa será dirigida aos anticorpos anticanais excretorios (ductos salivar e pancreático), aos anticorpos antiórgãos (anti-tiroglobulina, antimicrosomas tiróideus, anticélulas parietais gástricas, antimitocôndrias, antimúsculo liso) e aos anticorpos antinucleares (A.N.A., Ro e La).

Dentro dos antigénios de Histocompatibilidade do sistema HLA, DR3, estaria mais ligado ao S. Sjögren Primário e DR4 ao S. Sjögren Secundário.

Critérios de Diagnóstico

Este é o ponto mais crucial da nossa descrição uma vez que até à data, não há critérios de diagnóstico universais para a doença como existem por exemplo para a Artrite Reumatóide, Lupus Sistémico e Esclerodermia¹.

Até muito recentemente²⁴, na Noruega, a propósito das manifestações neuro-músculo-esqueléticas do S.S. Primário fez-se um apelo à necessidade premente de Critérios de Diagnóstico Internacionais para esta doença.

Em Maio 1986 durante o 1º Seminário Internacional realizado em Copenhague quatro grupos de peritos na doença, vindos de países diferentes, sugeriram diferentes séries de critérios de classificação para o Síndrome de Sjögren que passamos apresentar (*Quadro*).

O cerne do problema é que nenhum destes diferentes critérios foram avaliados em grupos de controle nomeadamente no que diz respeito às suas sensibilidade e especificidade.

Diagnósticos Diferenciais¹

Põem-se com doenças que atinjam as glândulas lacrimais com a consequente diminuição das lágrimas e Querato Conjuntivite Seca e as que causam Xerostomia e Hipertrofia das glândulas parótidas.

Assim teremos:

Doenças que causam diminuição das lágrimas – Alacrimia (herid. ou congénita); Doenças glânduls./ /canais lacrimais; Doenças neurológicas (Ve VII pares); Patologia tóxica; Medicamentos; Hipolacrimia senil.

Doenças que causam Querato – Conjuntivite Seca: During-Brocq; Ectodermose Pluri-orificial; Epidermólise bolhosa; Pênfigo ocular.

Doenças que causam Xerostomia: Alters. congénitas (aplasia das glandulas salivares; imperfur. dos canais salivares); Doenças das glândulas salivares (Cirurgia; rads.); Medicamentos (tranquilizantes); Diabetes; D. neurols. (esclerose: em placas; D. de Parkinson); Xerostomia dos idosos.

Doenças que causam Hipertrofia das Parótidas: Causas infecciosas; Causas sistémicas (sarcoidose, sialadenose); Cirrose hepática; Diabetes; Tumores.

EVOLUÇÃO

No decurso do Síndrome Sjögren podem surgir síndromes linfoproliferativas que vão desde uma simples hiperplasia linfóide reacional benigna até aos linfomas¹.

Estes síndromes linfoproliferativas caracterizam-se pelo grau de malignidade reduzida ou potencial ou de alta malignidade.

O S. S. P. está mais sujeito ao processo de malignização do que o S. S.S., não sabendo bem o mecanismo pelo qual isso acontece (ativação das células B dentro da própria glândula?). A evolução faz-se para linfomas cujas localizações mais frequentes são lábios, faringe,

	CALIFÓRNIA	GRÉCIA	JAPÃO	COPENHAGUE
Sint. Subjectivos	Xerostomia	Xerostomia Xeroftalmia Hipertrofia	Xeroftamia glândula salivar	Nenhum
Componente	Schirmer R. Bengala Fluoresceína	Schirmer R. Bengala	Schirmer R. Bengala Fluoresceína	Schirmer R. Bengala rup Lacrimal
Componente Oral	Fluxo salivar Tot estimulado Biopsia lábio	Fluxo Parót. estimulado Biopsia lábio	Sialografia Biopsia Lábio	Fluxo Salív. não estimulado Biopsia lábio. Cintigrafia
Serologia	Factor Reum. Ro/La	Nenhum	Nenhum	Nenhum

gânglios² e cujos critérios clínicos suspeitos são esplenomegália, adenopatias, hipertrofia das glândulas salivares e alterações do estado geral^{1,2}.

*Sinais de Malignização*¹.

- **Clínicos:** Alteração do estado geral; Aparecimento da febre; Aparecimento, alterações ou aumento das adenopatias
- **Biológicos:** IgM↓; Imunoglobulina↑; aparecimento de crioglobulina; desaparecimento dos auto-anticorpos; desaparecimento dos factores reumatóides; β_2 sérico↑; aparecimento da imunoglobina monoclonal.

TRATAMENTO

Numerosos procedimentos terapêuticos locais são instituídos para aliviar, pelo menos parcialmente, os sintomas incomodativos ligados à diminuição ou falta das secreções mas nenhum até agora se mostrou satisfatório e a atitude terapêutica actual²⁶ será, em síntese, as medidas locais para a Xerostomia e Xerofthalmia deixando o tratamento geral com corticóides, imunossuppressores e plasmofereze para as formas graves do Síndrome Sjögren com manifestações extraglandulares e sistémicas.

O **tratamento geral** terá por finalidade estimular as secreções das glândulas exócrinas (tratamento/sintomático) e suspender o processo inflamatório e imunológico (trata/etiológico); no estágio inicial da doença, o uso dos sialogogos foi administrado, mas com resultados pouco satisfatórios; os antipalúdicos mostraram-se razoáveis em relação aos testes laboratoriais mas com efeito muito fraco em relação à clínica.

Alguns A.A. referem-se a uma dieta de baixo teor lipídico que dizem reduzir o processo inflamatório e a infiltração linfocitária; no entanto estes dados são muito recentes e necessitam de mais pesquisas no sentido de confirmar o efeito acima mencionado²⁶.

Tratamento Local: Xerostomia – Higiene oral rigorosa (escovagens, uso frequente dos géis de Flúor) com o fim de precaver as cáries rapidamente progressivas (cáries rampantes) e a candidose oral; esta deve incluir a remoção dos factores predisponentes (p.ex. próteses mal adaptadas); Estimulação gustatória da glândula (pastilhas elásticas com flúor e sem açúcar²⁷ e estimulação farmacológica (pilocarpina)²⁸; Substitutos salivares (Artisial em pulverizador; carbometil celulose)¹; outros²⁹; Resultados promissores têm sido obtidos através de pastilhas com mucina mas nada ainda se pode adiantar sobre este dado²⁷.

Xerofthalmia/Querato – Conjuntivite Seca: Lágrimas artificiais (sol. de metilcelulose 0.5 ou 1%); Colírio de hialurodinase; cilindros de hidroxipropilcelulose esterilizados e introduzidos no fundo do saco conjuntival inferior; Na querato-conjuntivite seca grave, a aplicação tópica do sulfato sacarose de Alumínio em 22 doentes com S.S.P. e avaliados pelo teste de Rosa de Bengala durante um período médio de seis meses mostrou-se eficaz e sem

efeitos secundários³⁰; e) em fase de pesquisa e investigação está a terapêutica hormonal no rato com o fim de determinar se a acção androgénica diminui a proliferação dos linfócitos no tecido lacrimal.

OBJECTIVOS DO TRABALHO

- 1) Demonstrar a importância da avaliação oral no estudo das doenças multissistémicas.
- 2) Necessidade de estabelecimento dos critérios de diagnóstico para a população portuguesa.
- 3) Necessidade de um trabalho de equipe com outras especialidade.
- 4) Acompanhamento destes doentes em relação a eventuais sinais de malignização.

MATERIAL E MÉTODOS

Duração do trabalho: 1989 - 1991 (2 anos). Sessenta e seis doentes, (cinquenta e quatro do sexo feminino e doze do masculino) com uma média de idade de 52,6 anos com Síndrome Sjögren (Primário e Secundário) vieram à nossa consulta por Xerostomia/Xerofthalmia/Hipertrofia das glândulas parotidas e após terem sido eliminadas outros factores etiológicos destes sintomas, apresentaram a seguinte disposição segundo a ordem de aparecimento dos mesmos:

- 1) A Xerofthalmia manifestou-se predominantemente como sensação da *areia nos olhos*;
- 2) A Xerostomia manifestou-se predominantemente com sensação de *secura da boca*.
- 3) A Hipertrofia das glândulas salivares apresentou-se na maioria dos doentes bilateral e assintomática atingindo mais a Parótida havendo no entanto um caso de hipertrofia das glândulas submaxilares.

Os nossos métodos de estudo abrangeram as três vertentes que passamos a descrever:

- Avaliação Oral;
- Avaliação Ocular;
- Avaliação Global.

AVALIAÇÃO ORAL: 1. Sialoquímica

Colheita de saliva parotídea sem estimulação por meio de cateterismo do canal de Sténon e recolha para tubo salivar.

Quantidade = 0,5 - 1 ml para estudo do Ph, Ionograma, Imunoglobulinas e β_2 microglobulinas^{20,32}.

Nas formas de Xerostomia grave (4 doentes) a recolha da saliva estabeleceu-se por fases e massagem da glândula até obtenção do volume suficiente para análise.

Fase Laboratorial

- Determinação do ph Salivar: utilizando papel indicador de ph (1-10) universal Merck com determinação imediatamente após a recolha.
- Determinação do Ionograma Salivar: centrifugação a 4000g durante 10' e determinação do Na, K e Cl por eléctrodos selectivos.
- Determinação das Imunoglobulinas Salivares: amostras centrifugadas a 400g durante 10' conservação a -20 c: doseamento por imunodifusão radial, utilizando

placas LC - Partigen Behring e padrões LC - A e LC - V Behring 20 ml de cada uma das três diluições dos padrões 20 ml de cada uma das amostras.

- Determinação da β_2 Microglobulinas Salivar - amostras centrifugadas a 4000 g durante 10'; conservação a - 20 C; doseamento por TR - FIA (fluoro-imuno ensaio competitivo) Delfia.

Sialografia da Parotida – com contraste (Iopiodol U.F.) 1,5 cm³ injectado muito lentamente após dilatação do canal de Sténon com sonda salivar calibrada (0.0). Exames radiográficos nas incidências de Frente e Perfil. utilizámos a classificação de Blatt (3 graus)^{1,33} também usada pelos a.a. franceses.

Cintigrafia das glândulas salivares – realizada com Tc 99m na forma de pertecnetato; utilizámos a classificação de Schall³⁴

Biopsias

- Glândula sublingual - abordagem cirúrgica da glândula e colheita de 5 - 5 - 6 grupos acinares
- Lábio inferior - abordagem cirúrgica pela técnica de Daniels¹³, seguida de igual procedimento ao da biopsia da Glândula sublingual.

Descrição do Método Laboratorial – foram efectuados cortes e corados pela hematoxilina – eosina e Van-Giesen. A classificação de Chomette e Auriol (3 graus) foi usada para avaliação dos graus de doença¹⁴.

Parâmetros Anatómo Patológicos¹⁴: estrutura glândula; Grau de infiltração linfocitária; número de ácidos existentes; existência ou não de fibrose; existência ou não de regressão canalicular.

AVALIAÇÃO OCULAR – Teste de Schirmer I; Teste de Rosa de Bengala; Teste de Ruptura Lacrimal. Todos estes exames foram efectuados no Serviço de Oftalmologia do Hospital dos Capuchos segundo os métodos descritos na literatura oftalmológica.

AVALIAÇÃO GLOBAL – Todos os doentes foram avaliados com os seguintes exames serológicos: de rotina incluindo Imunoglobulinas. Outros (Fén.L.E., Céls. L.E) quando necessários. Imunológicos; Proteína C reactiva, R.A. Teste, factor Reumatóide, antigénios HLA e auto-anticorpos com realce para os antinucleares e antiducto salivar).

Descrição do método da determinação dos auto-anticorpos – Antiducto salivar – método de imunofluorescência indirecta utilizando cortes de glândulas salivar de macaco, já comercializados.

- Ro/La - dupla difusão radial
- A.N.A. - método de imunofluorescência indirecta.

RESULTADOS

Este estudo avaliou de uma forma global o Síndrome Sjögren embora com maior incidência na sua vertente

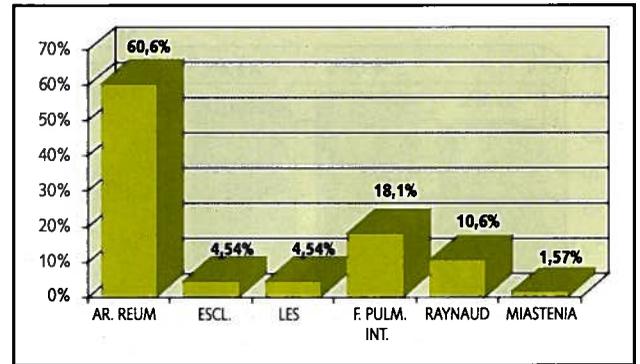


Figura 1

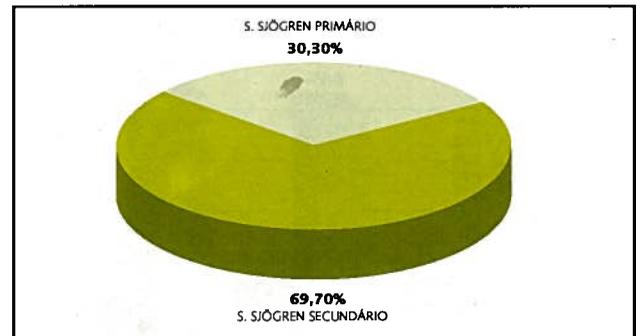


Figura 2

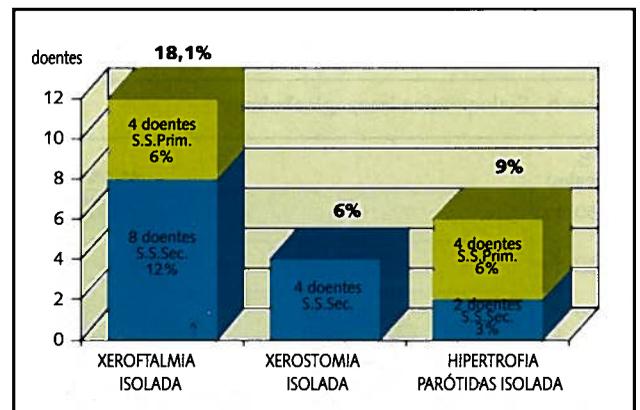


Figura 3

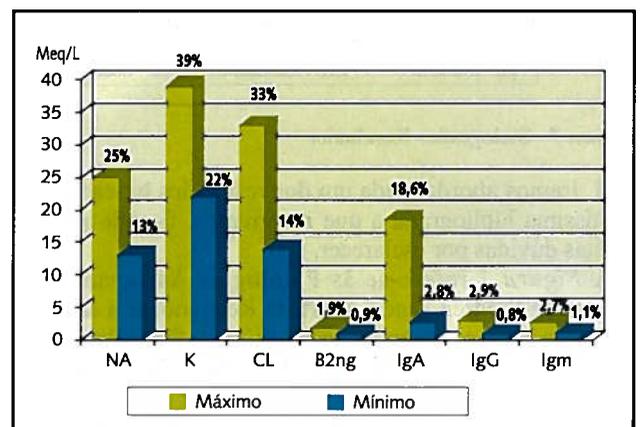


Figura 4 - Vals de refere. salivares da população portuguesa Grupo de controlo (21 indivíduos)

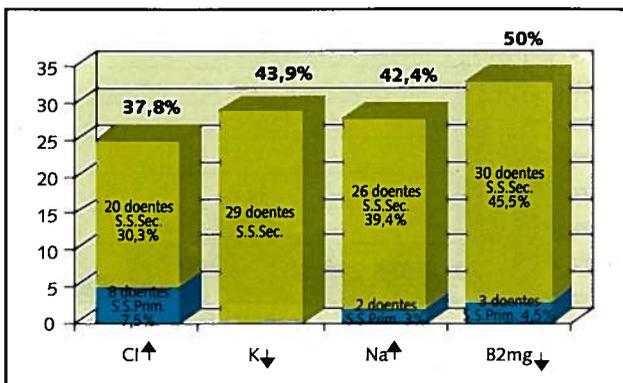


Figura 5 - Ionograma Salivar (Alt. Significativas)

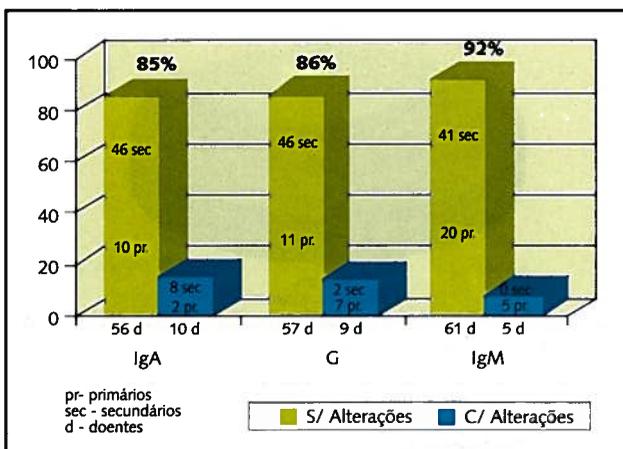


Figura 6 - Sialoquímica Imunoglobulinas

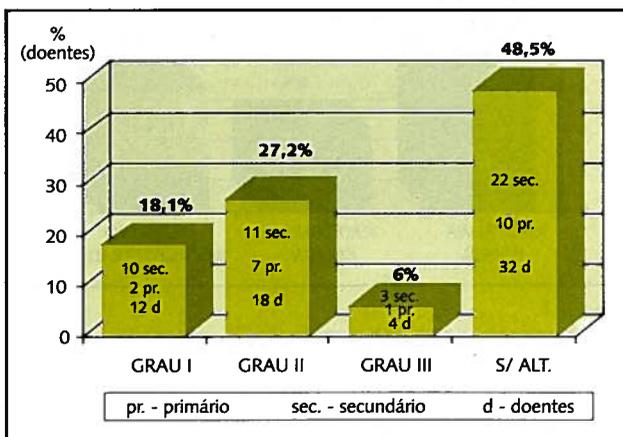


Figura 7 - Sialografias Resultados

oral. Iremos abordar cada um dos resultados baseados na vastíssima bibliografia a que recorreremos, ficando porém muitas dúvidas por esclarecer.

A Figura 1 refere-se às Patologias Associadas ao Síndrome Sjögren sendo a Artrite Reumatóide a doença base que mais se associou ao S. Sjögren Secundário. Os casos de S. Sjögren Primário (30,3%) (Fig. 2) foram enviados pelos Serviços de Pneumologia e Medicina com o diagnóstico de Fibrose Pulmonar Intersticial, Fen. de Raynaud e Miastenia. A Xerostomia, Xerofthalmia, Hipertrofia das parotidas isoladas (4, 12, e 6 doentes res-

pectivamente) (Fig. 3), foram os casos onde hesitamos se havíamos de sujeitar estes doentes aos exames complementares mas a história detalhada fazia-nos pensar que a doença estaria numa fase inicial ou iria eclodir mais tarde.

O Ph salivar neste grupo de doentes não mostrou alterações.

A Figura 4 mostra os Valores de Referência salivares (grupo de controle) e os resultados tendem para a fórmula geral do ionograma neste síndrome Potássio baixo e Sódio e Cloro elevados^{19,20,35,36} (Fig. 5). Interpretamos estes dados como alterações do mecanismo secreção reabsorção a nível dos ductos.

A β_2 μ g (proteína de baixo peso molecular associada aos antígenos de Cl.I do sistema HLA) foi o dado que mais nos surpreendeu pois que, não só comportou grande número de doentes (50%), (a maior parte das quais pertencentes ao S. Sjögren Secundário) mas também porque estes valores se apresentam baixos, contrariamente aos referidas por Talal et al³⁵. Na bibliografia actual sobre estudos salivares/sialoquímica, a β_2 μ g salivar está pouco mencionada. O nosso estudo poderá sugerir que o grau do processo inflamatório da Gl. parótida não estará muito avançado.

Em relação às Imunoglobinas Salivares (Fig. 6) encontramos valores normais na grande maioria dos doentes.

Scully²⁰ cita valores das Imunoglobulinas no Síndrome de Sjögren Secundário como podendo estar normais ou elevados o que estaria de acordo com os nossos dados; no entanto, estudos recentes³⁶ (muito escassos) fazem-nos pensar que talvez estes doentes não estejam numa fase avançada da doença onde se registariam alterações da síntese das mesmas. Resta-nos a esperança de que, futuramente, os estudos sobre a sialoquímica aumentem, porque, do que se dispõe presentemente, fica-se com a ideia de que o estudo salivar parece ter um papel secundário apesar da saliva ser o único meio que se relaciona directamente com a doença.

Os resultados sialográficos (Fig.7) estão coincidentes com as descrições dos outros A.A. no que diz respeito ao grande número de doentes sem alterações o mesmo não se passando com as complicações tomadas como ponto de referência para o abandono do mesmo²⁵. No entanto, baseados no facto do número de resultados alterados serem ligeiramente maior do que os normais (34 doentes/32 doentes) e dado também à ausência de complicações, introduzimos este exame nos critério de diagnóstico para a doença. De referir no entanto que este grupo de doentes toleraram muito mal a sialografia apesar dos cuidados prévios de que nos rodeamos antes da introdução do contraste (aquecimento da ampola).

A Cintigrafia das Glândulas Salivares (Fig. 8) mostrou ser um método muito útil não só porque deu uma avaliação global do funcionamento do complexo glandular mas também porque foi o exame mais sensível para avaliação da Xerostomia. De referir a não existência de complicações nestes doentes. Contudo a importância deste meio complementar de diagnóstico para estudo da função salivar não tem sido objecto de investigação detalhada. Num artigo actual alguns autores³⁷, demonstraram a sua utili-

dade e lamentaram a não existência de um método padrão para a leitura das cintigrafias em correlação com estudos salivares, tendo tornado deste forma difícil a interpretação dos resultados.

Em relação às biópsias (lábio inferior e gl. sublingual) (Fig. 9) os nossos resultados ultrapassaram os citados por outros A.A. cuja importância incidiu na biópsia lábio inferior. Chomette e Aurio^{11,14,15} são os protagonistas da biópsia da gl. sub-lingual.

Katsakis et al¹⁷, em 1990, fizeram um estudo onde pela primeira vez se compararam os resultados de ambas as biópsias atribuindo maior sensibilidade à glândula sublingual e maior especificidade ao lábio inferior. Deste estudo queremos deixar aqui as nossas conclusões.

BIÓPSIA DO LÁBIO INFERIOR - Menos conclusiva (grande número de resultados negativos); com mais complicações (diminuição da sensibilidade do lábio; fibrose cicatricial; hemorragia); Menos tolerada pelos doentes (factor estético e funcional)

BIÓPSIA DA GLÂNDULA SUBLINGUAL - Mais sensível; sem complicações; de mais fácil execução; mais diagnóstica; melhor tolerada pelos doentes.

Pelo que aqui ficou dito e na sequência deste trabalho, pretendemos abandonar a biópsia do lábio inferior. Contudo temos a consciência de que futuramente mais critérios terão de entrar em conta no diagnóstico histológico do S. Sjögren (critérios imunológicos), histomorfométricos, pesquisa das células epimioepiteliais, biópsia da glândula Parótida); provalmente no futuro a glândula parótida venha a ser o local de eleição para um estudo mais aprofundado deste síndrome; o seu uso é no entanto obrigatório aquando da suspeita de malignização (linfomas).

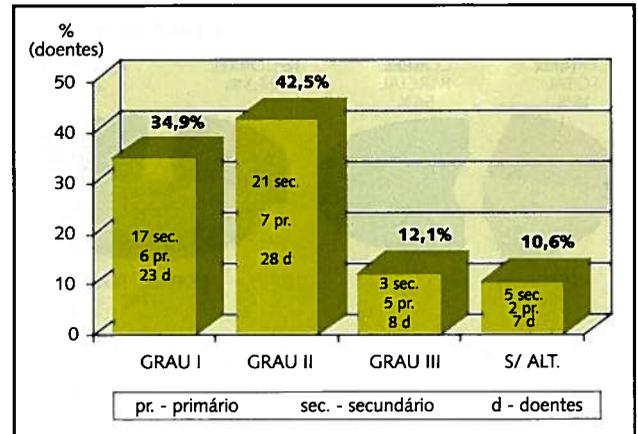
No que respeita à Serologia do S. Sjögren (Fig. 10) embora tenhamos efectuado exames de rotina, e outros quando necessários, bem como a pesquisa dos antígenos HLA, incidimos mais a nossa atenção nos auto - anticorpos visto serem a marca serológica da doença.

A A.N.A. (Antic. anti-nuclear) apareceu positivo em 71% dos nossos doentes estando de acordo com os dados dos outros A.A.^{13,23,38}

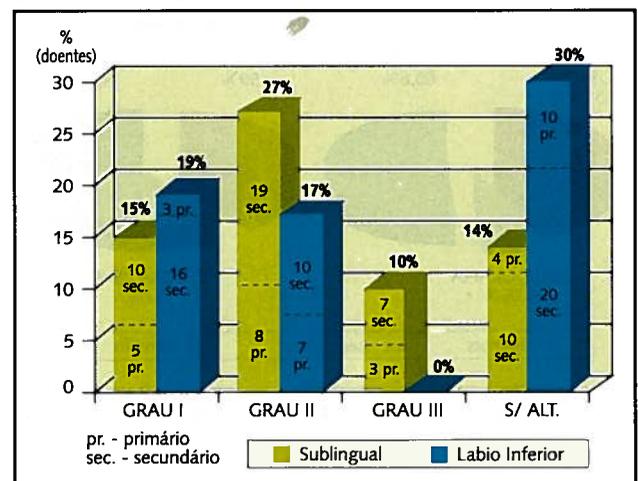
Quanto ao Antiducto Salivar pouco se sabe sobre este auto anticorpo inclinando-se alguns A.A.¹³ para o seu aparecimento mais no S. S. Primário do que no S. S. Secundário (30 - 60% - S.S.P. e 10 - 40% no S. S. S.) havendo no entanto outros que contradizem estes dados (10-23% no S. S. P. e 63% - 70% no S. S. S.). Os nossos resultados positivos (12,2%) situam-se no S. Sjogren Secundário.

Os mesmos A.A. também não são unânimes no que diz respeito aos antic. antinucl. Ro/La que apareceriam mais no S. Sjögren Primário (50-80%) do que no S. Sjögren Secundário. (0-15%) e percentagens nulas no S.S. Prim. (0%) e de (0-0,5%) no S.S.Sec. Na nossa casuística os poucos resultados positivos relacionam-se com o Síndrome Sjogren Secundário (15% e todos na Artrite Reumatóide).

Numa tentativa de correlacionar os dados clínicos (Xerostomia/Xeroftalmia) com os Exames Oraís/Ocua-



Quadro 8 - Cintigrafias Resultados



Quadro 9 - Biópsias

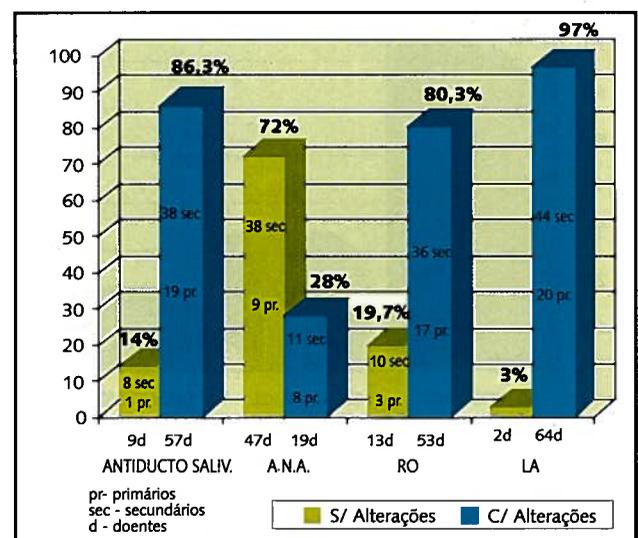


Figura 10 - Serologia - Auto-Anticorpos (nº doentes/%)

res obtivemos os resultados apresentados na figura 11 dos quais tirámos as seguintes ilações:

- Maiores resultados dos exames oculares (correlação clínica total/Exs. Oculs. maior que a correlação clínica total/Exs. orais);

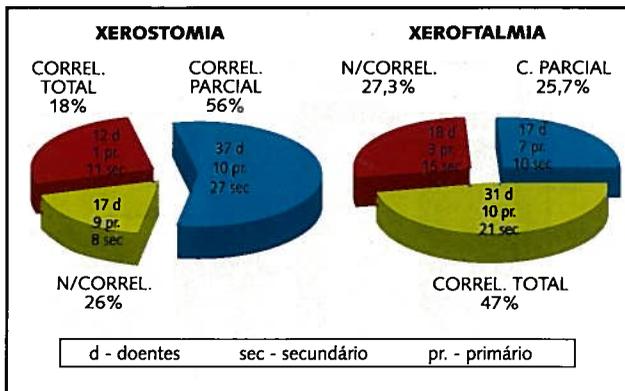


Figura 11 - Correlação clínica dos exames

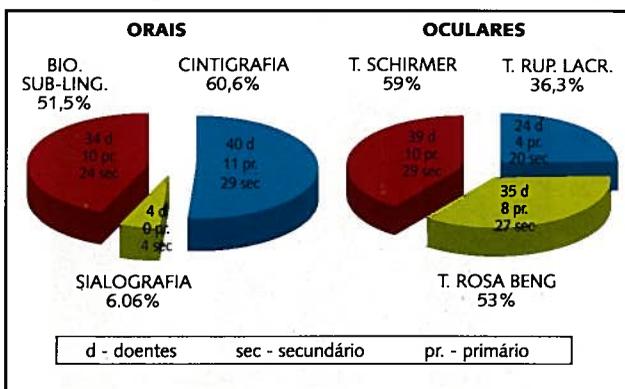


Figura 12 - Grau de sensibilidade dos exames

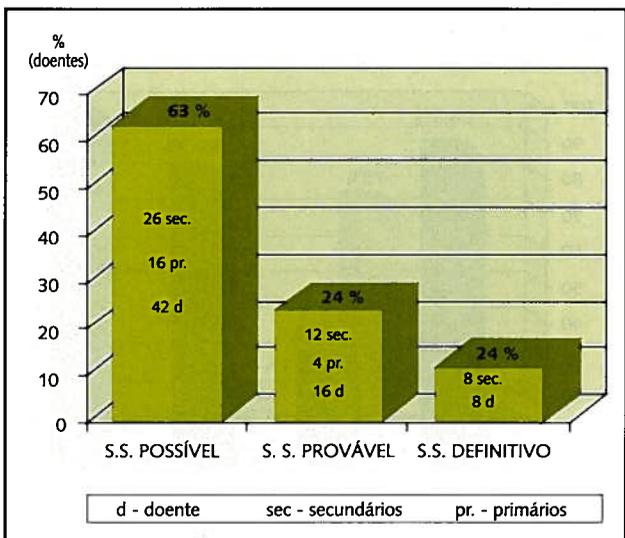


Figura 13 - Conclusões Resultados

Dos exames orais a CINTIGRAFIA das Glândulas Salivares (Fig.12) demonstrou ser a mais sensível logo seguida da Biópsia da Glândula Sublingual e em relação aos testes oculares Schirmer I apresentou-se bastante sensível (59% dos doentes) bem como a Rosa de Bengala podendo esta estar também alterada nas diversas formas de Conjuntivites (crónica, alérgica, viral, infecciosa).

Quanto aos Critérios de Diagnóstico para a população Portuguesa adaptámo-los à realidade das nossas condições de trabalho, e para que a nossa amostra fosse o mais rigorosa possível tendo em conta a faixa etária destes doentes por si própria com alterações da estrutura glandular relacionadas com a idade¹⁷, fizemos a introdução de 12 critérios²⁵:

ORAIS: Sialoquímica; Sialografia; Biópsia Gl. Sublingual; Cintigrafia; Hipertrofia Parótidas (único critério clínico e objectivo do Síndrome de Sjögren).

OCULARES: Teste Schirmer I; Teste Rosa Bengala.

SEROLÓGICOS: Waller-Rose; R.A. Teste; A.N.A. >100; Antiducto salivar.

Com estes critérios agrupamos os nossos doentes da seguinte maneira: S.S. possível (7 crits.); S.S. provável (8-9 crits.); S.S. definitivo (9 crits.); Na Fig. 13, 63,6% dos doentes (39% S.S.S e 24% no S.S.P.) dos doentes ficaram incluídos na designação de Síndrome de Sjögren Possível e na nossa opinião, estes doentes estarão no estágio larvar da doença. Quaisquer dos doentes agrupados nas 3 designações acima citadas deverão ser vigiados (clínica e laboratorialmente) porque:

- 1) Estão incluídos no Síndrome Sjögren Primário (24%) com eventual risco de malignização³⁹;
- 2) Estão incluídos no Síndrome Sjögren Possível/Provável (eventual eclosão da doença futuramente);
- 3) Necessitam de cuidados terapêuticos.

CONCLUSÃO

De tudo o que ficou dito queremos deixar aqui as seguintes conclusões:

- a) O estabelecimento dos Critérios de Diagnóstico universais para esta doença torna-se imprescindível.
- b) Os doentes suspeitos e mais particularmente no caso do Síndrome Sjögren Primário devem ser vigiados pois que a doença, no seu quadro completo, poderá manifestar-se mais tarde.
- c) O Síndrome Sjögren não é tão infrequente como se poderia pensar.
- d) É comum aparecer na Artrite Reumatóide sendo benigno.
- e) Para o seu diagnóstico são necessários vários exames complementares sendo a cintigrafia e a biópsia da glândula sublingual bem como os testes oculares de Schirmer I e Rosa de Bengala os mais importantes.
- f) A Higiene oral rigorosa, os tratamentos estomatológicos e a vigilância das mucosas são os pilares da terapêutica nestes doentes.

b) Os exames orais e oculares são insuficientes para definir o Síndrome de Sjögren devendo também entrar em conta com outros factores (doença base, serologia geral e específica, tipagem HLA) que, agrupados aos anteriores, contribuirão para o diagnóstico da doença.

BIBLIOGRAFIA

1. KAPLAN G: Syndrome de Gougerot - Sjögren. In *Maladies Systemiques 2^e éme edition M. -Fkahn et A.P. Peltier editeurs. Pag. 359. FlammarionMed. Science. Paris.*
2. MOUTSOPOULOS HM: New insights into the physiopathology of primary Sjogren's syndrome *Ann Med Interne* 1990; 141: 53
3. TALAL N: Immunologic and viral factors in Sjögren's syndrome *Clinical Experimental Rheumatol* 1990; 8 (Suppl.5): 23
4. HAAS C, LOWENSTEIN W, CHARGARI A, CARNOT F, CHAMARET S, DURAN D H: Sialadénite lymphocitaire apparentée au Syndrome de Gougerot - Sjögren revelatrice d'une serologie VIH positive . Une observation. *Ann Med Interne* 1989; 140: 214
5. TALAL N, DAUPHINÉE M, DANG H, ALEXANDERS S, HART DARRENN, GARY ROBERT: Detection of serum antibodies to retroviral proteins in patients with primary Sjögren Syndrome (autoimmune exocrinopathy). *Arthritis and Rheum* 1990; 33: 774
6. TALAL N: Aids and Sjögren Syndrome. *Bull Rheum Dis* 1991; 40: 6
7. SCULLY C: Sjögren Syndrome: no demonstrable association by serology secondary Sjogren's sindrme with cytomegalovirus *J Oral Pathol Med* 1990; 19: 43-4
8. SEIFERT G, MIEHLKE A, HAUBRICH J, CHILLA R: *Diseases of the Salivary Glands. Georg Thieme Verlag Stuttgart. New York* 1986; pg. 71
9. MANTHORPE R, AXELL T: Xerostomia- Clinical and Ex-Rheumat 1990; 8 (Suppl.5): 7-12
10. SCULLY C - Oral parameters in diagnosis of Sjögren Syndrome *Clin Exp Rheumatol* 1989; 7(2): 113
11. VITALI C, GIUGGIOLI C, MONTI P et al: Parotid Sialography and lip Biopsy in the evaluation of oral component in Sjogren's Syndrome. *Clini Exp Rheumatol* 1989; 7:131
12. LAUDENBACH P: *Pathologie des glandes salivaires: Malformations des glandes salivaires. E.M.C. 22057 B 10-7, Paris* 1987; pg.22
13. CLEARY K, BATSAKIS J: Biopsy of the lip and Sjögren's Syndrome. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1990; 99: 323
14. CHOMETTE G, AURIOL M: *Histopathologie Buccale et Cervico-Faciale;1990. Mason Paris, 1986*
15. ADAM P, HAROUN A, BILLET J, MERCIER J: Biopsie des glandes salivaires - Interêt et technique de le biopsie de la glande sublinguale sur son versant antero-lateral. *Rev Stomatol Chir maxillofac* 1992; 93: 337
16. GAILLARD A, VILAIN M, JACQMAINE. D, COUPRIE F, BODIE M F: La biopsie des glandes sublinguales em *Medicine Interne. Reports Cong. Int. Estom. Chair Max-Fac. Paris* 1981
17. PENNEC J, LEROY J, JOUQUAN J, LELONG A, KATSIKIS P; JOUINOU P: Comparasion of labial and sublingual salivary gland biopsies in the diagnosis of Sjögren's Syndrome. *Ann Rheum Diseases* 1990; 49: 39-9
18. WILDE P C M, VOOYS GP, BAAK JPA et al: Quantitative Immunohistologic and Histomorphometric Diagnostic Criteria for Sjögren's Syndrome. *Path Res Pract* 1989; 185: 778
19. BIJSTERVELD OP: Diagnosis and differential diagnosis of keratoconjunctivitis sicca associated with tear gland degeneratipon *Clin and Exp Rheumatol* 1990; 8 (Suppl.5): 3
20. SCULLY C: Sjögren's Syndrome: Clinical and laboratory features, immunopathogenesis, and management. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1986; 62: 510
21. ANDONOPOULOS A, DROSOS A, SKOPO ULI, ACRITIDIS N MOUTSOPOULOS H: Secondary Sjögren's Syndrome in Rheumatoid. *Arthritis J Rheumatol* 1987; 14:1098
22. PENNEC Y, FERREC C, YOUINOU P et al: Lisozyme, immunoglobulines et B2 microglobuline salivaire au cours du syndrome de Gougerot - Sjögren . *La nouv Presse Méd* 1982; II (47): 3481
23. VALESINI G, PRIORI R, BORSETTI A, TIBERTI A, MONCADA A, Pezzi P: Clinical serological correlations in the evaluation of Sjögren's syndrome. *Clin and Expl. Rheumatol* 1989; 7: 197-202
24. KRUIZE AA, HENE RJ, OEY PL, KATER L, BIJISMA JW: Neuro musculo Skeletal maniféstations in primary Sjögren's Syndrome. *Neth J Meed* 1992; 40: 135
25. VITALI C, BOMBARDIERI S: Diagnostic Criteria for Sjögren's Syndrome: The State of the art. *Clin and Exp Rheumatol* 1990; 8 (Supp.5): 13
26. DI - GIACINTO G, PIERGIACOMI G: Sjögren's Syndrome: therapeutic trends. *Clin Ter* 1991;139(3-4):15-30, 81-92
27. GRAVENMADE EJ, VISSINK A: Management of the oral features of Sjögren's Syndrome. *Neth J Med* 1992; 40: 117
28. RHODUS. NL, SCHUH MJ: Effects of pilocarpine on salivary flow in patients with Sjögren's Syndrome. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1991;72: 545
29. HIRVIKANGAS M, POSTI J, MAKILA E: Treatment of Xerostomy through use of dentures containing reservoirs of saliva substitute. *Proc Finn Dent Soc* 1989; 85: 47
30. PRAUSE J: Beneficial effect of sodium sucrose-sulfate on the ocular surface of patients with severe K.C.S. in primary Sjögren's Syndrome. *Acta Ophthalmol Copenh* 1991; 69: 417
31. SATO EH, ARIGA H, SULLIVAN: da Impact of androgen therapy in Sjögren's syndrome: hormonal influence on lympho-cite populations and ia expression in lacrimal glands of MRL/MP-1pr/1pr mice. *Invest Ophtalmol Vis Sci* 1992; 33: 2537
32. STUCHELL RN, MANDELID, BAURMASH H: Clinical utilization of sialochemistry in Sjögren's Syndrome. *J Oral Pathol* 1984; 13: 303
33. DIJKSTRA PF: Classification and differential diagnosis of sialographic characteristics in Sjögren's Syndrome. *Seminars Arth and Rheum* 1980; 10: 10
34. FOSSALUZZA V DE VITA S, GEATTI O: Sequential salivary scintigraphy in Sjögren's syndrome: proposal for a new method of evaluation. *Clin and Exp Rheumatol* 1990; 8: 469
35. THORN J J, PRAUSE J U, OXHOLM P: Sialochemistry in Sjögren's Syndrome: a review. *J Oral Pathol Med* 1989;18: 457
36. Mandel Irwin: The diagnostic uses of saliva. *J Oral Pathol Med* 1990; 19: 119
37. KOHN W G, SHIP J A, ATKINSON J C, PATTON LL, FOX PC: Salivary gland Tc 99m scintigraphy: a grading scale and correlation with major salivary gland flow-rates. *J Pathol Med* 1990; 21: 70
38. TALAL N: Overview of Sjogren's syndrome *J Dent Res*1987; 66: 672
39. FOX C PHILIP, VEN PETER F VAN DER, SONIES BARBARA WEIFFENBACH JAMES, BAUM BRUCE: Xerostomia: evaluation of a symptom with increasing significance. *JADA* 1985;110: 519