

Síndrome de Sjögren Primária: Manifestações Exócrinas e Não Exócrinas^(*)

Primary Sjögren's Syndrome: Exocrine and Non-Exocrine Manifestations

Maria da Graça Henriques da Conceição Negrão Sequeira Muñoz⁽¹⁾, Walter Carlos Baptista Castelão⁽¹⁾,
Fernando Manuel Diamantino Saraiva⁽¹⁾, José Carlos Teixeira da Costa⁽¹⁾ e
Mário Fernando Oliveira Viana de Queiroz⁽¹⁾

RESUMO

Objetivo: caracterizar as manifestações clínicas, exócrinas e não exócrinas, de 74 pacientes com síndrome de Sjögren primária (SSp). **Métodos:** estudo retrospectivo dos pacientes com SSp de acordo com os novos critérios americano-europeus de 2002, seguidos no serviço de reumatologia e doenças ósseas metabólicas do Hospital de Santa Maria (HSM) nos últimos 25 anos (média de seguimento de 7,7 anos). **Resultados:** todos os pacientes apresentaram doença exócrina dos epitélios superficiais, com destaque para a xerostomia e a queratoconjuntivite seca. Doença exócrina dos órgãos internos foi encontrada em 25 pacientes (33,8%), enquanto apenas um paciente (1,4%) desenvolveu doença linfocitária B monoclonal (pseudolinfoma pulmonar). Do total, 55 pacientes (74,3%) também apresentaram manifestações não-exócrinas, com predomínio das induzidas por mediadores da inflamação (68,9%). As manifestações vasculares inflamatórias estiveram presentes em 54% dos pacientes e as vasculares não-inflamatórias em 27%. A tiroidite auto-imune surgiu em 5 pacientes (6,8%). **Conclusões:** os componentes oral e ocular dominam a doença, sendo mais limitadas as manifestações orgânicas graves. Este modelo classificativo permite comparar alterações fisiopatológicas entre os pacientes e abre uma via de estudo para encontrar marcadores de atividade/cronicidade com estas relacionados.

Palavras-chave: síndrome de Sjögren primária, manifestações exócrinas, manifestações não exócrinas.

ABSTRACT

Objective: to characterize the exocrine and non-exocrine clinical disease manifestations of 74 patients with primary Sjögren's Syndrome (pSS). **Methods:** retrospective study of pSS patients according to the new 2002 American-European criteria, followed in the Hospital Santa Maria, Rheumatology Outpatient Clinics, in the last 25 years (mean follow-up of 7.7 years). **Results:** all patients presented surface exocrine disease, especially xerostomia and keratoconjunctivitis sicca. Internal organ exocrine disease was found in 25 patients (33.8%), whilst only one patient (1.4%) developed monoclonal B lymphocyte disease (pulmonary pseudolymphoma). Fifty-five patients (74.3%) also displayed non-exocrine manifestations, in particular inflammatory mediator-induced disease (68.9%). Inflammatory vascular disease was present in 54% of patients and noninflammatory vascular disease in 27%. Autoimmune thyroiditis was found in 5 patients (6.8%). **Conclusions:** the disease is dominated by oral and ocular involvement, while severe organic manifestations are less frequent. This classification model allows a comparison of patients with physiopathological abnormalities and offers the possibility of finding markers of activity/cronicity related to them.

Keywords: primary Sjögren's syndrome, exocrine manifestations, non-exocrine manifestations.

* Serviço de reumatologia e doenças ósseas metabólicas, Hospital de Santa Maria, Lisboa, Portugal. Recebido em 31/7/2003. Aprovado, após revisão, em 1/3/2004.
1. Serviço de reumatologia e doenças ósseas metabólicas, Hospital de Santa Maria, Lisboa, Portugal.

Endereço para correspondência: Maria da Graça Henriques da Conceição Negrão Sequeira Muñoz. Praceta Gil Vicente n.º 2, 6.º direito, 2790-080, Carnaxide, Portugal.
E-mail: graca.sequeira@clix.pt

INTRODUÇÃO

A síndrome de Sjögren (SS) é uma doença autoimune inflamatória crônica de causa desconhecida, caracterizada pela infiltração linfocitária focal do epitélio glandular exócrino e de múltiplos órgãos, com aparecimento de numerosos sinais e sintomas em diversas localizações^(1,2,3).

Divide-se em primária (SSp) e secundária segundo apareça isolada ou associada a outras doenças reumáticas autoimunes⁽⁴⁾, o que obriga a um importante esforço diagnóstico.

É uma doença que afeta sobretudo a mulher na quarta e quinta décadas de vida⁽⁵⁾.

Alguns estudos epidemiológicos, realizados nas últimas décadas, estabelecem uma prevalência relativamente elevada da doença: 0,04% a 4,8%, consoante as séries^(6,7), embora estes estudos estejam condicionados pelos critérios de classificação/diagnóstico utilizados como base para selecionar os pacientes.

Os critérios atualmente existentes não têm aceitação unânime pela comunidade científica, tornando difícil a comparação de grupos de pacientes, das próprias manifestações da síndrome ou da eficácia dos tratamentos.

Especialmente utilizados na Europa, juntamente com os critérios de Copenhagem⁽⁸⁾ e da Califórnia⁽⁹⁾, os critérios foram elaborados a partir de um estudo multicêntrico que começou em 1988, levado a cabo pelo Grupo de Estudo Europeu para a formulação dos critérios de classificação da SS (critérios europeus), que apareceram em 1993 e foram revistos em 1996 (Tabela 1)^(10,11).

TABELA 1
CRITÉRIOS EUROPEUS DE 1996 PARA A SSP

I. Sintomas oculares
II. Sintomas orais
III. Sinais oculares – resultado positivo para, pelo menos, um dos testes seguintes: 1- Schirmer I 2- Rosa de bengala ou outro corante ocular
IV. Biópsia das glândulas salivares <i>minor</i> com escore por foco ≥ 1
V. Envolvimento salivar – resultado positivo para, pelo menos, um dos testes seguintes: 1- Cintigrafia das glândulas salivares 2- Sialografia 3- Diminuição do fluxo salivar basal
VI. Autoanticorpos - presença no soro de um dos seguintes: 1- Fator reumatóide 2- Anticorpos antinucleares (ANA) 3- Anti-Ro (SS-A) ou anti-La (SS-B)

Diagnóstico: 4 dos 6 critérios.

Em junho de 2002 foi publicada a proposta de classificação da SS pelo Grupo de Estudo Americano-Europeu, a qual compreende uma redefinição dos critérios europeus, restringindo e precisando alguns aspectos, nomeadamente a obrigatoriedade de sorologia positiva para os autoanticorpos anti-Ro (SS-A) e/ou anti-La (SS-B), ou presença de alterações típicas da SS na biópsia das glândulas salivares *minor* (Tabela 2)⁽¹²⁾.

TABELA 2
CRITÉRIOS AMERICANO-EUROPEUS DE 2002 PARA A SSP

I. Sintomas oculares
II. Sintomas orais
III. Sinais oculares – resultado positivo para, pelo menos, um dos testes seguintes: 1- Schirmer I 2- Rosa de bengala ou outro corante ocular
IV. Biópsia das glândulas salivares <i>minor</i> com escore por foco ≥ 1
V. Envolvimento salivar – resultado positivo para, pelo menos, um dos testes seguintes: 1- Cintigrafia das glândulas salivares 2- Sialografia 3- Diminuição do fluxo salivar basal
VI. Autoanticorpos – presença no soro dos seguintes autoanticorpos: - Anticorpos Anti-Ro (SS-A) ou anti-La (SS-B)

Diagnóstico:

- A presença de 4 dos 6 itens é indicativa da SSP, sempre que positivos o item IV (histopatologia) ou o VI (sorologia)
- A presença de 3 dos 4 critérios objetivos (itens III, IV, V e VI).

Há várias formas de classificar as manifestações da doença, sendo a mais clássica a divisão em glandulares e extraglandulares. Outra, mais recente, é a proposta pela escola escandinava em 1995⁽¹³⁾, em que a divisão das manifestações clínicas se baseia no envolvimento dos órgãos atingidos pelo infiltrado inflamatório e nos mecanismos, histopatológico e fisiopatológico, responsáveis pelas mesmas⁽⁶⁾, classificando-as em exócrinas e não-exócrinas^(13,14,15).

O objetivo deste trabalho consistiu em caracterizar a população de pacientes com SSP seguida no serviço de reumatologia e doenças ósseas metabólicas do Hospital de Santa Maria, nomeadamente as suas manifestações clínicas e alterações laboratoriais.

Para tal, optamos pela descrição das manifestações da doença segundo o modelo mais recente (exócrinas e não-exócrinas), por estar em sintonia com os conceitos emanados do European Rheumatology Research Workshop de 2000, realizado em Oxford⁽¹⁶⁾ e por considerarmos que se adapta melhor à natureza da doença (Figura 1).

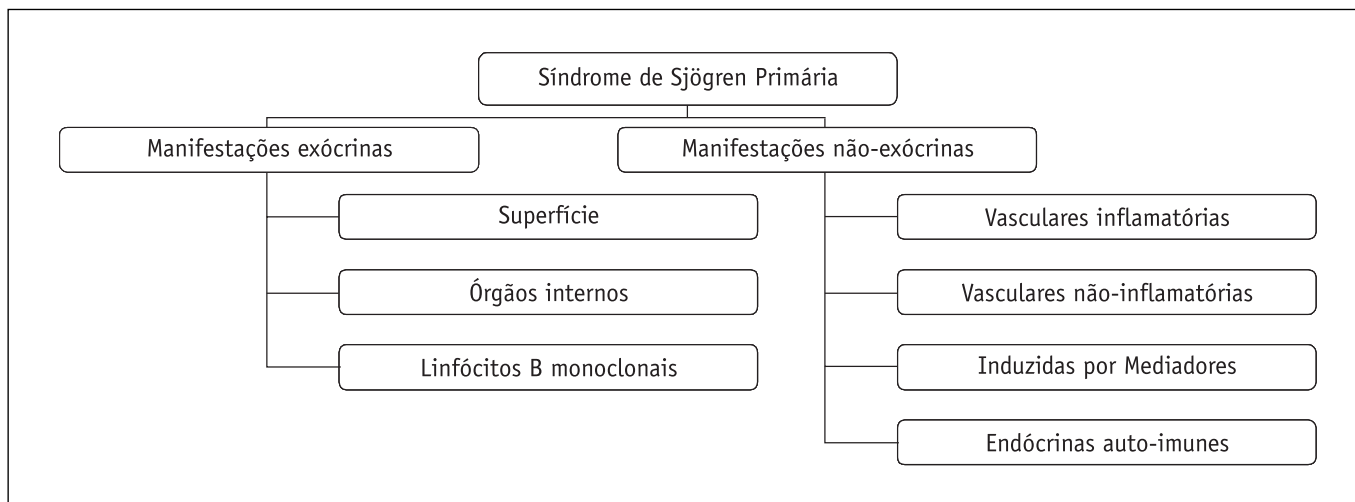


FIGURA 1 – Terminologia e classificação das manifestações da síndrome de Sjögren primária ⁽¹³⁾.

Faremos referência, ainda, a duas condições frequentemente associadas ao SSp (fibromialgia e depressão) e às alterações imunológicas encontradas.

PACIENTES E MÉTODOS

De um total de 160 pacientes seguidos no serviço de reumatologia e doenças ósseas metabólicas do Hospital de Santa Maria por Síndrome de Sjögren primária, de acordo com os critérios de Bloch⁽¹⁷⁾ e Whaley⁽¹⁸⁾, nos últimos 25 anos, mediante um estudo retrospectivo, foram selecionados os que cumpriam os critérios do Grupo de Estudos da Comunidade Européia de 1996, somando 88 pacientes.

A aplicação dos novos critérios do Grupo de Consenso Americano-Europeu a este grupo inicial levou à eliminação de 14 pacientes, por não apresentarem alterações na biópsia das glândulas salivares *minor* (score por foco ≥ 1) nem sorologia positiva (anti-SSa e/ou anti-SSB) ficando o grupo constituído por 74 pacientes.

Estudamos o processo clínico de cada paciente registrando os dados necessários para estabelecer o diagnóstico da SSp, segundo os critérios europeus e do consenso Americano-Europeu, excluindo a possibilidade de estar associada a outras doenças reumáticas com base na frequência de algumas manifestações clínicas e de marcadores sorológicos, pela associação ao sistema HLA, e avaliando as queixas sugestivas de SS bem como a sua evolução no decurso da doença, resultados de exames analíticos e imagéticos e terapêuticos efetuados.

Assim, para além do registro dos sintomas de secura oral e ocular, todos os pacientes realizaram dois testes objetivos oculares (teste de Schirmer e Rosa de Bengala) e sorologias de vários anticorpos, a saber: fator reumatóide, determinado por reação de Waaler-Rose e em látex (RA test), anticorpos antinucleares, anti-SSA e anti-SSB, detectados por Enzyme linked immunosorbent assays (ELISA). Sessenta e oito pacientes realizaram biópsia das glândulas salivares *minor* do lábio inferior⁽¹⁹⁾, 55 cintigrafia salivar, e apenas 2 sialografia.

Os dados histológicos foram classificados segundo a escala de Tarpley^(20,21). Consideramos positiva a biópsia se apresentando um escore por foco ≥ 1 , circunstância em que o anátomo-patologista a classificou como grau I (1+) ou superior^(22,23).

Os resultados da cintigrafia das glândulas salivares foram expressos segundo o modelo de Schall⁽²⁴⁾, sendo consideradas patológicas as classes 2, 3 e 4.

Os resultados da sialografia foram classificados seguindo Rubin e Holt⁽²⁵⁾ em 4 graus, considerando-se anômalos os graus 2, 3 e 4.

Os exames para pesquisa de envolvimento sistêmico, como endoscopias, manometrias, provas de função respiratória, entre outros, foram pedidos somente nos pacientes com sintomatologia sugestiva de envolvimento de órgão.

RESULTADOS

Dos 74 pacientes selecionados, a maioria, ou seja, 72 (97,3%) eram mulheres, sendo a idade média na última consulta de $58,2 \pm 12,6$ anos, a idade média de início dos sintomas de

TABELA 3
CARACTERÍSTICAS DOS PACIENTES COM SSP ENGLOBALADOS NO ESTUDO (N=74): MÉDIA \pm DESVIO-PADRÃO (MÍNIMO-MÁXIMO)

	Idade média atual (anos)	Idade média início doença (anos)	Idade média diagnóstico (anos)	Duração média doença (anos)	Seguimento médio em consulta (anos)
N=74	58,2 \pm 12,6 (20-82)	47,5 \pm 13,3 (13-76)	51,4 \pm 12,1 (18-76)	10,3 \pm 7,7 (1-35)	7,7 \pm 5,7 (1-25)

47,5 \pm 13,3 anos e a do diagnóstico de 51,4 \pm 12,1 anos. A duração média da doença era de 10,3 \pm 7,7 anos e o tempo médio de seguimento hospitalar de 7,7 \pm 5,7 anos (Tabela 3).

Os resultados da biópsia das glândulas salivares *minor*, segundo a escala de Tarpley, encontram-se na Tabela 4 e os da cintigrafia das glândulas salivares, segundo a escala de Schall estão discriminados na tabela 5.

Os dois pacientes que realizaram sialografia apresentaram grau 3 segundo a classificação de Rubin e Holt.

As manifestações clínicas dos 74 pacientes com SSP encontram-se sumarizadas na Tabela 6, segundo o esquema de classificação ilustrado na Figura 1.

MANIFESTAÇÕES EXÓCRINAS

Doença dos epitélios superficiais

Boca: A xerostomia foi a manifestação inicial, isolada ou associada a outros sintomas, em 40 (54,1%) dos 74 pacientes, surgindo no entanto na totalidade dos pacientes ao longo da evolução da doença. Esta sensação de secura oral traduziu-se por dificuldade na deglutição, fala e numa maior ou menor intolerância a alimentos ácidos ou condimentados, que condicionaram períodos de desconforto considerável. Observou-se mucosa oral seca em 68 pacientes (91,9%) ao longo da evolução, cáries dentárias em 58 pacientes (78,4%) e sinais de candidíase oral crônica em 20 pacientes (27,0%).

A candidíase oral recorrente ou crônica, caracterizada por hiperemia difusa da mucosa jugal e fissuração da língua, foi a primeira manifestação da doença num caso. Uma estomatite aftosa recidivante e resistente à terapêutica foi também o quadro inicial noutro paciente.

Olhos: A xeroftalmia surgiu em 73 (98,6%) dos 74 pacientes e foi a manifestação inicial em 34 deles (45,9%). Os pacientes queixaram-se fundamentalmente de sensação de corpo estranho ocular, vista cansada, prurido ocular e olho vermelho.

Como complicação da xeroftalmia ocorreram em 4 casos (5,4%) alterações graves da córnea.

Nariz: A secura nasal foi referida por 29 pacientes (39,2%), traduzida objetivamente em 5 casos (6,8%) por

TABELA 4

RESULTADOS DA BIÓPSIA DAS GLÂNDULAS SALIVARES *MINOR*, SEGUNDO A ESCALA DE TARPLEY (N=68).

Grau	Nº pacientes (%)
0 (normal)	1 (1,5%)
I (1+)	32 (47%)
II (2+)	17 (25%)
III (3+)	15 (22%)
IV (4+)	3 (4,4%)

TABELA 5

RESULTADOS DA CINTIGRAFIA DAS GLÂNDULAS SALIVARES, SEGUNDO A ESCALA DE SCHALL (N=55).

Grau	Nº pacientes (%)
I (normal)	5 (9,1%)
II	31 (56,4%)
III	9 (16,4%)
IV	10 (18,2%)

atrofia da mucosa nasal com o conseqüente aparecimento de falsa sensação de obstrução nasal. Dez pacientes (13,5%) relataram episódios autolimitados de epistaxe ao longo da evolução da doença.

Glândulas salivares: Tumefação parotídea uni ou bilateral, episódica ou crônica, foi detectada em 18 pacientes (24,3%), sendo a manifestação inicial em 7 deles (9,5%).

Laringe-traquéia: A xerotraquéia ocasionou queixas que condicionaram grande desconforto, nomeadamente tosse seca e irritativa em 6 pacientes (8,1%). Esta secura da mucosa das vias aéreas superiores facilitou o aparecimento de infecções respiratórias de repetição, que foram referidas por 5 pacientes (6,8%).

Faringe-esôfago: Queixaram-se de disfagia e odinofagia, que localizavam como tendo origem nesta porção da via digestiva, 5 pacientes (6,8%).

Trato genital: Doze mulheres (16,2%) referiram secura vulvovaginal que levou a importantes manifestações de dispareunia, tendo constituído o motivo principal de consulta médica inicial em 2 casos (2,7%).

TABELA 6
MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS DA SSP DURANTE O CURSO CLÍNICO

Grupos de manifestações (% pacientes)	Subgrupos de manifestações (% pacientes)	Manifestações (nº pacientes)	
Exócrinas 100%	Epitélios superficiais 100%	Xerostomia	n=74
		Xeroftalmia	n=73
		Secura nasal	n=29
		Tumefação parotídea	n=18
		Xerotraquéia	n=6
		Dispareunia	n=12
	Órgãos internos 33,8%	Fibrose pulmonar	n=2
		Padrão ventilatório restritivo	n=2
		Padrão ventilatório obstrutivo	n=1
		Gastrite crônica atrófica	n=10
		Pancreatite	n=2
		Acidose tubular distal	n=5
	Linfócitos B monoclonais 1,4%	Insuficiência renal crônica	n=2
	Pseudolinfoma pulmonar	n=1	
Manifestações não-exócrinas 74,3%	Vasculares inflamatórias 54%	Púrpura cutânea	n=9
		Artrite	n=32
		Pericardite	n=1
		Neuropatia periférica	n=32
		Fenômeno de Raynaud	n=20
			n=20
	Vasculares não-inflamatórias 27%	Anemia	n=23
		Leucopenia	n=16
		Trombocitopenia	n=6
	Induzidas por mediadores da inflamação 68,9%	VS elevada	n=51
			n=51
			n=51
			n=51
Endócrinas auto-ímmunes 6,8%	Tiroidite	n=5	

Órgãos internos

Pulmão: Em 2 pacientes (2,7%) foi detectada doença intersticial (fibrose pulmonar), que condicionava episódios de dispnéia. A dispnéia também se manifestou noutros 3 pacientes (4,1%), dos quais 2 (2,7%) tinham padrão ventilatório restritivo e 1 (1,4%) padrão ventilatório obstrutivo.

Gastrointestinal: Queixas sugestivas de refluxo gastroesofágico como pirose e ardor retroesternal foram referidas por 4 pacientes (5,4%). Num paciente foi possível detectar hipomotilidade esofágica por manometria.

Gastrite crônica atrófica com infiltrado linfocitário foi descrita em 10 pacientes (13,5%). Dispepsia, sem documentação de gastrite, foi manifestada por 6 pacientes (8,1%).

Pâncreas: Um paciente (1,4%) teve um episódio de pancreatite aguda e outro desenvolveu pancreatite crônica, com um pseudoquisto pancreático como complicação.

Fígado: Em dois pacientes (2,7%) detectou-se hepatomegalia, não se verificando, contudo, alteração das provas de função hepática.

Rim: Encontramos patologia renal importante em 2 pacientes (2,7%) por doença renal não tratada, que pro-

vocou insuficiência renal crônica com padrão de infiltrado linfocitário intersticial. Cinco pacientes (6,8%) apresentaram cólicas renais recorrentes, por acidose tubular renal distal que ocasionou a formação de cálculos e nefrocalcinose.

Cistites recorrentes ocorreram em 3 pacientes (4,1%), tratadas sistematicamente com antibióticos, embora frequentemente a sua gênese não seja bacteriana, como será discutido posteriormente.

Doença linfocitária B monoclonal

Registrou-se um único caso de doença linfoproliferativa sob a forma de pseudolinfoma pulmonar, caracterizado radiologicamente como um nódulo parenquimatoso, que mereceu exame histológico para confirmação diagnóstica.

MANIFESTAÇÕES NÃO-EXÓCRINAS

Doença vascular inflamatória

Pele: As alterações cutâneas mais frequentes foram a vasculite que apareceu em 9 pacientes (12,2%), manifestada como púrpura palpável.

Detectaram-se máculas eritematosas em 3 casos (4,1%). O eritema nodoso e o livedo-reticularis foram vistos em um paciente cada (1,4%).

Sistema músculo-esquelético: 67 pacientes (90,5 %) manifestaram queixas de artralguas ao longo da evolução da doença, embora só 32 (43,2%) tenham tido episódios de artrite bem identificados. Estes episódios de artralguas/artrite precederam de meses a anos os sintomas secos em 25 pacientes (33,8%).

Destaca-se, ainda, a ausência de deformações articulares, bem como de alterações erosivas nos exames radiológicos das articulações envolvidas, ao longo do seguimento da doença.

Diagnosticaram-se 2 casos de miopatia proximal, sem qualquer alteração nas enzimas musculares.

Membranas serosas: Detectou-se um único caso de envolvimento das serosas, nomeadamente do pericárdio. Tratou-se duma pericardite, com derrame de pequenas dimensões, cuja evolução foi francamente benigna.

Sistema nervoso central e periférico: O envolvimento do sistema nervoso periférico foi mais freqüente que o do sistema nervoso central. As queixas neurológicas mais comuns foram as parestesias dos membros, em particular dos superiores, que foram referidas por 18 pacientes (24,3%), sendo num caso a manifestação inicial da doença. As patologias que mais ocorreram foram as síndromes canaliculares: 12 pacientes (16,2%) com síndrome do canal cárpico, e 1 (1,4%) com síndrome do canal társico. Foi descrito, ainda, um caso de nevralgia do trigêmeo e outro de polineuropatia sensitiva pura. Com relação ao envolvimento do SNC, registraram-se 4 casos (5,4%) com síndrome cerebelosa e 1 caso com alterações cognitivas e estado confusional reversível com a terapêutica.

Doença vascular não-inflamatória

O fenômeno de Raynaud foi uma manifestação muito freqüente nesta série, constituindo a primeira manifestação em 3 casos (4,1%), sendo referida por 20 pacientes (27%) ao longo da evolução da SS. Em nenhum caso se registrou qualquer seqüela, nomeadamente ulcerações ou perda de substância das polpas digitais.

Doença induzida por mediadores da inflamação

Quatro pacientes (5,4%) referiram episódios de febrícula, astenia e fadiga muscular de difícil caracterização, tendo sido este quadro inespecífico o motivo inicial que ensejou a investigação clínica que levou ao diagnóstico de SSP.

Detectou-se anemia (Hb <12g/dl) em 23 dos 74 pacientes (31,1%).

A leucopenia (leucócitos <4000/mm³) foi igualmente comum, tendo sido registrada em 16 pacientes (21,6%) e a trombocitopenia (plaquetas <100.000/mm³) mais rara, ocorreu em 6 casos (8,1%).

A velocidade de sedimentação apareceu elevada (superior a 30 mm/1.^a hora, método de Westergreen) em 51 pacientes (68,9%).

Doença endócrina autoimune

A tireoidite autoimune foi diagnosticada em 5 pacientes (6,8%), com alteração das provas de função tiroídiana e níveis elevados de autoanticorpos antitireoidianos.

OUTRAS MANIFESTAÇÕES

Psiquiátricas: 12 pacientes (16,2%) apresentaram ao longo do tempo quadros de depressão, de maior ou menor gravidade, que obrigaram a tratamento psiquiátrico.

Fibromialgia: foi diagnosticada em 11 pacientes (14,9%), num dos casos tendo constituído o modo de início da doença.

ALTERAÇÕES IMUNOLÓGICAS

Registrou-se hiperglobulinemia em 5 pacientes (6,8%) e hipergamaglobulinemia em 30 pacientes (40,5%).

O fator reumatóide IgM foi detectado em 40 pacientes (54%) pelo RA test e em 27 (36,5%) pela reação de Waaler Rose.

Os anticorpos antinucleares foram detectados em 38 pacientes (51,3%).

Os anticorpos anti-dsDNA foram positivos em somente 5 casos (6,8%) e em títulos baixos.

Os anticorpos anti-Ro (SS-A) encontravam-se presentes no soro em 24 casos (32,4%) e os anti-La (SS-B) em 23 (31,1%).

DISCUSSÃO

A síndrome de Sjögren primária caracteriza-se por secura da mucosa oral e ocular em pacientes com sialadenite focal, envolvendo grande variedade de outras alterações clínicas e laboratoriais, objeto deste estudo.

O predomínio do sexo feminino de 97,3%, a idade média de início dos sintomas de 47,5 anos e a idade média de diagnóstico de 51,5 anos estão de acordo com a maior parte das séries descritas na literatura^(7,15,26,27,28,29).

A xerostomia e a xeroftalmia, tal como é característico da doença, foram as formas de apresentação mais freqüentes^(15,30,31). Outras manifestações iniciais menos comuns foram as artralguas, artrite, fenômeno de Raynaud, tume-

fação parotídea e sintomas constitucionais, também já descritos em trabalhos anteriores^(5,29,30). Esta multiplicidade de manifestações e o caráter insidioso e inespecífico, geralmente não valorizado, das queixas secas são responsáveis pelo intervalo de meses a anos entre o aparecimento dos primeiros sintomas e o diagnóstico^(15,16,30), que nesta série foi de aproximadamente 4 anos.

A elevada porcentagem de pacientes com sintomas oculares, de 98,6% ao longo da evolução da doença, está de acordo com a literatura^(15,30,31).

Sabe-se que as manifestações oculares da SS são consequência da atrofia e destruição das glândulas lacrimais pelos infiltrados linfocitários e em alguns casos por alterações da inervação⁽³⁰⁾, que condicionam diminuição do componente aquoso da lágrima, rico em imunoglobulinas, lactoferrina e lisozima, condicionando, ainda, alterações na viscosidade da lágrima que determinarão uma deficiente drenagem, limpeza e lubrificação oculares. Daqui resulta a queratoconjuntivite seca, devidamente avaliada pelos testes de Schirmer e Rosa de Bengala, realizados em todos os pacientes e com resultados positivos na grande maioria deles.

A xerostomia foi observada em 100% dos pacientes, porcentagem muito elevada, mas semelhante às encontradas nas diversas séries da literatura^(15,30,31).

As alterações do componente salivar da SS são definidas pelos sintomas subjetivos e pelas anomalias objetivadas pela cintigrafia e/ou sialografia e pela biópsia das glândulas salivares *minor*. Consideramos determinante a biópsia quando mostrou uma importante sialadenite focal, sendo então muito específica para a SS^(5,32,33).

Um pouco abaixo das porcentagens descritas na literatura^(30,34) foi a encontrada com relação à tumefação das parótidas, referida em 24,3% dos casos, ao longo da evolução.

A cintigrafia salivar, realizada por cerca de $\frac{3}{4}$ dos pacientes, é importante pois constitui um método adequado de avaliação funcional de todas as glândulas salivares, apresentando uma elevada sensibilidade embora pouca especificidade para a doença. A sialografia, método de avaliação das alterações anatômicas do sistema ductal parotídeo, parece estar em desuso em nossa prática clínica, visto só ter sido efetuada por 2 pacientes e apesar de ser considerada tão sensível e específica como a biópsia das glândulas salivares *minor*, apresenta duas desvantagens, que são o fato de em até 15% dos casos não ser possível localizar corretamente o canal de Stenon e o de ser realizada numa única glândula parotídea⁽³⁵⁾.

A biópsia das glândulas salivares major não é tão eficaz nem fácil de realizar e não está isenta de riscos⁽¹⁹⁾, pelo que tem

sido substituída há mais de 20 anos pela biópsia das glândulas salivares *minor* do lábio, realizada pela quase totalidade de nossos pacientes, a qual tem mostrado ser mais específica e mais conveniente do ponto de vista técnico, pela facilidade de realização e pelo baixo risco de complicações⁽³³⁾.

Como já foi comentado, o achado clássico considerado mais específico da SS é a sialadenite focal, embora não seja patognomônico^(19,33,36). Tanto os critérios europeus de 1996 como os americano-europeus de 2002 requerem a quantificação do número de focos de infiltrados linfocitários, pelo que realizamos a correspondência dos resultados fornecidos pelos anatomopatologistas (escala de Tarpley) a este sistema^(21,22,23).

A diminuição da secreção nasal, faríngea e laringo-traqueal ocasionou queixas de secura nasal em 39,2% dos pacientes, da garganta em 6,8% e tosse irritativa em 8,1%, valores semelhantes aos referidos em trabalhos anteriores^(29,30,37).

Na origem da disfagia, encontrada na quase totalidade dos pacientes, ao longo da evolução da doença, em concordância com os dados da literatura, estão implicados vários mecanismos, como a diminuição da quantidade e qualidade dos componentes da saliva, a destruição das glândulas secretoras de muco do 1/3 superior do esôfago pelo infiltrado linfocitário e as alterações musculares e de inervação que dificultam a progressão do bolo alimentar^(38,39).

As manifestações secas vulvovaginais, que provocaram queixas de dispareunia em 16,2% das mulheres, porcentagem inferior à encontrada na literatura, devem-se à infiltração linfocitária das glândulas secretoras dos órgãos genitais externos com alterações qualitativas e quantitativas das secreções vaginais⁽⁴⁰⁾.

Em 5 (6,8%) pacientes registraram-se episódios de dispnéia, em 2 casos relacionada com doença intersticial (explicada pela passagem de linfócitos do espaço peribrônquico para o espaço intersticial), em 1 caso com padrão ventilatório obstrutivo (determinado pela invasão por células mononucleadas das paredes traqueobrônquicas, com diminuição do lúmen e das secreções) e em 2 casos por infiltrado pulmonar difuso, condicionando um padrão ventilatório restritivo, valores de acordo com os da literatura^(41,42).

A porcentagem de pacientes com sintomatologia sugestiva de envolvimento gastroesofágico encontrada foi similar às das séries publicadas^(17,29,38). As queixas de refluxo gastroesofágico que apareceram em 5,4% dos pacientes devem-se a alterações nas ondas peristálticas secundárias responsáveis pelo esvaziamento do conteúdo alimentar que reflui para o esôfago e a alterações do esfíncter esofágico inferior por infiltração celular a esse nível⁽³⁸⁾.

As queixas dispépticas (8,1% dos pacientes), relacionam-se também com o envolvimento das glândulas exócrinas do estômago e pâncreas^(30,38,39).

A gastrite crônica atrofica, que se documentou por estudo endoscópico em 13,5% dos pacientes, deve-se a infiltrados linfocitários da mucosa gástrica, semelhantes aos descritos na biópsia das glândulas salivares *minor*^(43,44).

O envolvimento significativo das glândulas pancreáticas exócrinas, descrito habitualmente como raro, surgiu em apenas 2,7% dos casos e deve-se igualmente ao infiltrado linfocitário dos ácinos e canais pancreáticos, provocando alterações na composição dos fermentos e do pH secretado^(29,30).

Não encontramos doença hepática significativa registrando-se 2 casos de hepatomegalia, com transaminases normais, o que corresponde a uma porcentagem de 2,7%, o que está abaixo do habitualmente descrito na literatura (entre 18% e 23%)⁽⁴⁵⁾.

O envolvimento renal e das vias urinárias foi de 12,1%, menos elevado que na maior parte dos trabalhos publicados, em que oscila entre 20% e 50%^(29,46). As manifestações detectadas foram quadros de cistites de repetição em 3 pacientes, sistematicamente tratadas com antibióticos, embora a gênese, regra geral, não seja bacteriana e se deva a depósitos de linfócitos e mastócitos na mucosa vesical. Os dois casos de doença renal importante que provocaram insuficiência renal crônica apresentaram padrões de infiltrado linfocitário intersticial⁽⁴⁷⁾.

A única alteração linfoproliferativa encontrada foi um pseudolinfoma pulmonar (proliferação linfocitária que ultrapassa os limites ganglionares, mas sem caráter de malignidade)⁽⁴¹⁾. Nenhum dos pacientes desenvolveu linfoma ou outra neoplasia linfoproliferativa maligna. A transformação maligna é referida por alguns autores como sendo de 5% e até de 15% em séries mais antigas^(30,48,49).

A púrpura, que apareceu em nossa casuística em 12,1%, foi a manifestação mais comum de vasculite cutânea, em concordância com a maioria dos trabalhos^(29,30).

A elevada porcentagem de pacientes com artralhas (90,5%) e com artrite (43,2%) coincide com as da literatura, bem como o fato de se tratar de uma artrite não deformante e não erosiva^(50,51).

Os casos de miopatia proximal (2,7%), devem-se fundamentalmente à vasculite e são manifestações pouco descritas na literatura⁽⁵²⁾.

A frequência de envolvimento do sistema nervoso periférico, de 25,6% em nossa série, está um pouco acima do referido na literatura, onde oscila entre 10% e 18%^(5,30). Há trabalhos que apontam para uma vasculite necrosante dos vasa *nervorum* como causa da neuropatia periférica na SS^(30,53,54).

A patogenia do envolvimento do SNC, que se registrou em 6,8% dos pacientes, permanece incerta, parecendo dever-se a uma vasculopatia isquêmica inflamatória, afetando mais comumente os pequenos vasos, em particular do sistema venoso⁽⁵⁵⁾.

Em nossa série a porcentagem de pacientes com fenômeno de Raynaud (27%) é similar à referida em trabalhos anteriores, com frequências que oscilam entre 20% e 59%^(29,53,56). Destaca-se a ausência de complicações graves, como ulcerações ou perda de substância das polpas digitais, como é característico na SSp.

A citopenia é descrita na literatura em aproximadamente um terço dos pacientes^(29,57); a anemia apareceu em 29,7% dos casos, característica dos estados inflamatórios crônicos e, portanto, de patogênese variada, é geralmente normocítica e normocrômica, podendo por vezes ser microcítica e hipocrômica^(29,30,31).

A leucopenia, que em nossa série apareceu em 21,6% dos pacientes, tem sido descrita na SS em porcentagens que oscilam entre 10% e 30%^(5,30). O mecanismo também complexo, permanece indeterminado^(31,58).

A trombocitopenia, rara na literatura (0%–10%), também o foi neste estudo (8,1%)^(29,31).

As alterações tireoidianas, acompanhando-se de anticorpos específicos antitireoidianos e infiltrados inflamatórios linfoplasmocitários, detectadas em 6,7% dos pacientes, estão descritas em 5% a 20% dos casos, em diversos estudos da literatura^(29,59).

A fibromialgia, que se pode considerar uma condição freqüentemente associada à SSp, diagnosticada em 14,8% de nossos pacientes, é de fato um achado comum, descrito em até 60% em algumas séries⁽⁶⁰⁾.

Das manifestações psiquiátricas, que ocasionaram consulta especializada, destaca-se a depressão, que foi de 16,2%, a qual aparece noutros trabalhos em porcentagens superiores, que vão até 50%, tendo sido ainda relacionada em muitos casos com a presença de fibromialgia. Dos 12 pacientes com depressão, 5 também apresentavam fibromialgia^(60,61).

No que diz respeito aos parâmetros imunológicos, a hiper-gamaglobulinemia detectada em 40,5% dos casos é uma manifestação característica da SS, referida freqüentemente na literatura em porcentagens que ultrapassam os 50%^(29,31).

Os fatores reumatóides, detectados em 54% dos pacientes, têm sido referidos por outros autores com valores oscilando entre 52% e 98%^(29,30,31,62).

Com relação aos anticorpos antinucleares, houve concordância em nossa série em que se registraram 51,3% dos casos, com os valores referidos na literatura de 40% a 97%^(30,31).

Os anticorpos anti-dsDNA, que em nossa série apareceram em apenas 6,7% dos casos e em baixo título, têm prevalência que oscila entre 9% e 29%^(30,63).

Os anticorpos anti-Ro e anti-La, característicos da doença, detectados num terço dos pacientes, aparecem noutras séries com valores que vão de 20% a 80%^(29,30,63).

Este aumento da produção de imunoglobulinas e autoanticorpos deve-se a expansão policlonal e a hiper-reatividade secretora dos linfócitos B⁽⁵⁾.

Este estudo mostra que a lesão orgânica mais freqüente diz respeito aos componentes oral e ocular, com poucas alterações graves noutros órgãos ou sistemas, o que constitui uma diferença significativa relativamente a outras doenças reumáticas autoimunes. A constatação desta realidade deverá condicionar as nossas opções terapêuticas, no sentido

de dar prioridade à prevenção e tratamento das manifestações secas, ficando a decisão de optar por uma terapêutica mais agressiva baseada na gravidade das manifestações não-exócrinas^(5,30,64,65).

Um dos pontos mais críticos da SSp é o aparecimento de linfoma, que apesar de não ter surgido em nossa série, obriga-nos a permanecer alertas ao longo da evolução da doença^(5,31,49,66).

Consideramos que a classificação proposta pela escola escandinava, ao agrupar as manifestações clínicas em função da fisiopatologia, facilita a comparação entre os vários pacientes, permitindo ainda estabelecer associações entre as características anátomo-fisiopatológicas e eventuais marcadores de atividade/cronicidade da doença, a aprofundar em estudos posteriores.

REFERÊNCIAS

- Moutsopoulos HM: Sjögren's syndrome: autoimmune epithelitis. *Clin Immunol Immunopathol* 72: 162-5, 1994.
- Daniels TE: Sjögren's syndrome: clinical spectrum and current diagnostic controversies. *Adv Dent Res* 10: 3-8, 1996.
- Manoussakis MN, Moutsopoulos HM: Sjögren's syndrome: autoimmune epithelitis. *Baillieres Best Pract Res Clin Rheumatol* 14: 73-95, 2000.
- Moutsopoulos HM, Mann DL, Johnson AH, et al: Genetic differences between primary and secondary sicca syndrome. *N Engl J Med* 301: 761-3, 1979.
- Moutsopoulos HM, Tzioufas AG: *Rheumatology. Sjögren's syndrome*, 2.^a ed, London, Mosby, Klippel JH, Dieppe PA (eds). 32: 1-12, 1998.
- Manthorpe R, Jacobsson LT, Kirtava Z, Theander E: Epidemiology of Sjögren's syndrome, especially its primary form. *Ann Med Interne (Paris)* 149: 7-11, 1998.
- Drosos AA, Antonopoulos AP, Costopoulos JS, Papadimitriou C, Moutsopoulos HM: Prevalence of primary Sjögren's syndrome in an elderly population. *Br J Rheumatol* 27: 123-7, 1988.
- Manthorpe R, Oxholm P, Prause JU, Schiødt M: The Copenhagen criteria for Sjögren's syndrome. *Scand J Rheumatol Suppl* 61: 19-21, 1986.
- Fox RI, Robinson C, Curd JG, Kozin F, Howell F: Sjögren's syndrome: proposed criteria for classification. *Arthritis Rheum* 29: 577-85, 1986.
- Vitali C, Bombardieri S, Jonsson R, et al and the European Study Group on Classification Criteria for Sjögren's Syndrome: Classification criteria for Sjögren's syndrome: a revised version of the European criteria proposed by the American European Consensus Group. *Ann Rheum Dis* 61: 554-8, 2002.
- Vitali C, Bombardieri S, Moutsopoulos HM, et al: Preliminary criteria for the classification of Sjögren's syndrome. Results of a prospective concerted action supported by the European Community. *Arthritis Rheum* 36: 340-7, 1993.
- Vitali C, Bombardieri S, Jonsson R, et al, and the European Study Group on Classification Criteria for Sjögren's Syndrome: Classification criteria for Sjögren's syndrome: a revised version of the European criteria proposed by the American European Consensus Group. *Ann Rheum Dis* 61: 554-8, 2002.
- Oxholm P, Asmussen K, Axell T, et al: Sjögren's syndrome: terminology. *Clin Exp Rheumatol* 13: 693-6, 1995.
- Oxholm P, Asmussen K: Classification of disease manifestations in primary Sjögren's syndrome: present status and a new proposal. *Clin Rheumatol* 14 Suppl 1: 3-7, 1995.
- Asmussen K, Andersen V, Bendixen G, et al: Quantitative assessment of clinical disease status in primary Sjögren's syndrome. A cross-sectional study using a new classification model. *Scand J Rheumatol* 26: 197-205, 1997.
- Bowman SJ, Pillemer S, Jonsson R, et al: Contributors to and participants at the workshop. Revisiting Sjögren's syndrome in the new millennium: perspectives on assessment and outcome measures. Report of a workshop held on March 2000 at Oxford, UK. *Rheumatology* 40: 1180-8, 2001.
- Bloch KJ, Buchanan WW, Who MJ, Bunim JJ: Sjögren's syndrome. A clinical, pathological and serological study of 62 cases. *Medicine (Baltimore)* 44: 187-231, 1965.
- Whaley K, Williamson J, Chisholm DM, Webb J, Mason DK, Buchanan WW: Sjögren's syndrome: 1. Sicca components. *Q J Med* 42: 279-304, 1973.
- Daniels TE: Salivary histopathology in diagnosis of Sjögren syndrome. *Scand J Rheumatol Suppl* 61: 36-43, 1986.
- Greenspan JS, Daniels TE, Talal N, Sylvester RA: The histopathology of Sjögren's syndrome in labial salivary gland biopsies. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 37: 217-9, 1974.
- Tarpley TM, Anderson LG, White CL: Minor salivary gland involvement in Sjögren's syndrome. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 37: 64-74, 1974.
- Daniels TE, Whitcher JP: Association of patterns of salivary gland inflammation with keratoconjunctivitis sicca. Analysis of 618 patients with suspected Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum* 37: 869-77, 1994.
- Vivino FB, Gala I, Hermann GA: Change in Final Diagnosis on Second Evaluation of Labial Minor Salivary Gland Biopsies. *J Rheumatol* 29: 938-44, 2002.

24. Schall GL, Anderson LG, Wolf RO: Xerostomia in Sjögren's syndrome: evaluation by sequential salivary scintigraphy. *JAMA* 216: 2109-16, 1971.
25. Rubin H, Holt M: Secretory sialography in diseases of the major salivary glands. *Am J Roentgenol* 77: 575-98, 1957.
26. Jacobsson LTH, Axell TE, Hansen BU: Dry eyes or mouth – An epidemiological study in Swedish adults, with special reference to primary Sjögren's syndrome. *J Autoimmun* 2: 521-7, 1989.
27. O'Callaghan AS, Gil JB, Laque RS, et al: Primary Sjögren's syndrome: clinical and immunological characteristics of 114 patients. *Med Clin (Barc)* 116:721-725, 2001.
28. Carsons S: A review and update of Sjögren's syndrome: manifestations, diagnosis and treatment. *Am J Manag Care* 7(14 Suppl): S433-43, 2001.
29. Costa JT, Sousa MC, Silva MC, et al: Síndrome de Sjögren Primitivo. *Acta Reumatológica Portuguesa* X: 185-232, 1985.
30. Saraiva F: Reumatologia – Clínica e Terapêutica das Doenças Reumáticas. Síndrome de Sjögren, 1.^a ed, Lisboa, Lidel, Queiroz MV (ed). 2: 137-62, 2002.
31. Oxholm P: Primary Sjögren's syndrome – Clinical and laboratory markers of disease activity. *Seminars Arthritis Rheum* 22: 114-26, 1992.
32. Daniels TE, Benn DK: Is sialography effective in diagnosing the salivary component of Sjögren Syndrome? *Adv Dent Res* 10: 25-8, 1996.
33. Daniels TE: Clinical assessment and diagnosis of immunologically mediated salivary gland disease in Sjögren's syndrome. *J Autoimmun* 2: 529-41, 1989.
34. Pavlidis N, Karsh J, Moutsopoulos HM: The clinical Picture of primary Sjögren's syndrome: a retrospective study. *J Rheumatol* 9: 685-90, 1982.
35. Manthorpe R, Jacobsson LTH: Sjögren's syndrome. *Bailliere's Clin Rheumatol* 9: 483-96, 1995.
36. Daniels TE: Labial salivary gland biopsy in Sjögren's syndrome. Assessment as a diagnostic criterion in 362 suspected cases. *Arth Rheum* 27: 147-56, 1984.
37. Batsakis JG: Lymphoepithelial lesion and Sjögren's syndrome. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 89: 135, 1980.
38. Palma R, Freire A, Freitas J, et al: Esophageal motility disorders in patients with Sjögren's syndrome. *Dig Dis Sciences* 39: 758, 1994.
39. Kellen G: Esophageal function, radiography and dysphagia in Sjögren's syndrome. *Dig Dis Sciences* 31: 225, 1986.
40. Moutsopoulos HM, Chused TM, Mann DL et al: Sjögren's syndrome (sicca syndrome): current issues. *Ann Int Med* 92: 212-26, 1980.
41. Gardiner PH, Ward CH, Allison A, et al: Pleuropulmonary abnormalities in primary Sjögren's syndrome. *J Rheumatol* 20: 831-7, 1993.
42. Talal N: Síndrome de Sjögren: conceptos actuales, factores inmunológicos y víricos en la etiología. *Rev Esp Reumatol* 18: 115-8, 1991.
43. Ostuni PA, Germana B, DiMario F, et al: Gastric involvement in primary Sjögren's syndrome. *Clin Exp Rheumatol* 11: 21-5, 1993.
44. Pokorny G, Karácsony G, Lonovics J, Hudák J, Németh J, Varró V: Types of atrophic gastritis in patients with primary Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis* 50: 97-100, 1991.
45. Barbati K, Galanopoulou V, Moutsopoulos HM: Liver involvement in primary Sjögren's syndrome. *Rev Esp Reumatol* 20 Suppl 1 (resumen 432), 1993.
46. Hordon LD, Kelly CA, Griffiths ID, Bird HA: Renal tubular dysfunction in primary Sjögren's syndrome. *Br J Rheumatol* 29 Suppl 1 (resumen 74), 1990.
47. Winer RL: Sjögren's syndrome with immune complex tubulo-interstitial renal disease. *Clin Immunol* 8:494, 1997.
48. Tzioufas AG, Moutsopoulos HM, Talal N: Sjögren's syndrome: Clinical and immunological aspects. *Lymphoid malignancy and monoclonal proteins*, 1.^a ed, Berlin, Springer-Verlag, Talal N, Moutsopoulos HM, Kassan SS (eds), 129-136, 1987.
49. Kassan SS, Thomas TL, Moutsopoulos HM et al: Increased risk of lymphoma in sicca syndrome. *Ann Int Med* 89: 888-92, 1978.
50. Orozco-Barocio G, Ortiz JD, Romero EA, Torre IG, Guerrero RG, Díaz CI: Musculoskeletal manifestations in primary Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum* 34 Suppl (resumen S191), 1991.
51. Pease CT, Shattles W, Barrett NK, Maini RN: The arthropathy of Sjögren's syndrome. *Br J Rheumatol* 32: 609-13, 1993.
52. Gran JT, Myklebust G: The concomitant occurrence of Sjögren's syndrome and polymyositis. *Scand J Rheumatol* 21: 150-54, 1992.
53. Kaltreider HB, Talal N: The neuropathy of Sjögren's syndrome: trigeminal nerve involvement. *Ann Int Med* 70: 751-62, 1969.
54. Kaplan JG, Rosenberg R, Reinitz E, Buchbinder S, Schaumburg HH: Invited review: peripheral neuropathy in Sjögren's syndrome. *Muscle Nerve* 13: 570-9, 1990.
55. Alexander EL: Neurological complications of primary Sjögren's syndrome. *Medicine* 61: 247, 1982.
56. Youinou P, Pennec YL, Katsikis P, Jouquan J, Fauquet P, LeGoff P: Raynaud's phenomenon in primary Sjögren's syndrome. *Br J Rheumatol* 29: 205-7, 1990.
57. Ichikawa Y, Takaya M, Yamauchi K et al: Clinical evaluation of 117 patients with Sjögren's syndrome. *Tokai Exp Clin Med* 6: 11-22, 1981.
58. Starkebaum G, Dancy JT, Arend WP: Chronic neutropenia: possible association with Sjögren's syndrome. *J Rheumatol* 8: 679-84, 1981.
59. Kaplan G: Les Maladies Systémiques. Syndrome de Gougerot-Sjögren, Paris, Flammarion Médecine Sciences, Kahn ME, Peltier AP, Meyer O, Piette JC (eds). 499-544, 1991.
60. Vitali C, Tavoni A, Neri R, Castrogiovanni P, Pasero G, Bombardieri S: Fibromyalgia features in patients with primary Sjögren's syndrome. *Scand J Rheumatol* 18: 21-7, 1989.
61. Malinow KL, Molina R, Gordon B, Selnes OA, Provost TT, Alexander EL: Neuropsychiatric dysfunction in primary Sjögren's syndrome. *Ann Intern Med* 103: 344-9, 1985.
62. Müller K, Oxholm P, Høier-Madsen M et al: Circulating IgA and IgM rheumatoid factors in patients with primary Sjögren's syndrome. Correlation to extraglandular manifestations. *Scand J Rheumatol* 18: 29-31, 1989.
63. Valesini G, Priori R, Borsetti A et al: Clinical and serological correlations in the evaluation of Sjögren's syndrome. *Clin Exp Rheum* 7: 197-202, 1989.
64. Fox RI, Stern M, Michelson P: Update in Sjögren's syndrome. *Curr Opin Rheumatol* 12: 391-8, 2000.
65. Vlachoyiannopoulos PG: Therapy of Sjögren's syndrome. New aspects and future directions. *Ann Med Interne (Paris)* 149: 49-53, 1998.
66. Bunin JJ, Talal N: The association of malignant lymphoma with Sjögren's syndrome. *Trans Assoc Am Physicians* 76: 45-56, 1963.