

Descripción de una cohorte de 74 pacientes del suroccidente colombiano con síndrome de Sjögren primario

Description of 74 patients' cohort in the south west part of Colombia with primary Sjögren Syndrome

CARLOS ALBERTO CAÑAS, GABRIEL JAIME TOBÓN,
SÓCRATES HERRERA, MIRIAM ARÉVALO • CALI

Resumen

Objetivo: describir las características clínicas e inmunológicas básicas en una cohorte de 74 pacientes del suroccidente colombiano con síndrome de Sjögren primario (SSP).

Material y métodos: estudio descriptivo de una cohorte de pacientes basados en un protocolo para recolección de datos del estudio "Polimorfismo de los receptores Fc gamma IIA, IIIA y IIIB en pacientes colombianos con síndrome de Sjögren primario". Mediciones: estadística descriptiva de medias, rangos, desviaciones estándar (DE) y porcentajes.

Resultados: se incluyeron 74 pacientes con diagnóstico de SSP evaluados en la unidad de reumatología, Fundación Clínica Valle del Lili, Cali, Colombia, de agosto de 2001 a septiembre de 2006. La edad promedio fue de 51.32 años con rango de 25 a 88 y DE de 13.37 años. Una duración promedio de la enfermedad al momento del diagnóstico de 4.5 con un rango de 1 a 21 y DE de 11.5 años. Setenta y dos pacientes fueron mujeres (97.3%). Las manifestaciones clínicas exocrinas de superficie se presentaron en los 74 pacientes (100%), exocrinas de órgano interno en 25 (33.8%), monoclonal de células B en uno (1.4%), no exocrinas inflamatorias-vasculares en 67 (90.5%), vasculares no inflamatorias en 30 (40.5%), inducidas por mediadores en 49 (66.2%) y endocrinas autoinmunes en 23 (31.1%). Anticuerpos antinucleares fueron positivos en 60 pacientes (81.1%), anticuerpos anti-Ro/SS-A en 55 (74.3%), anticuerpos anti-La/SS-B en 26 (35%), factor reumatoide en 39 (52.7%) y manifestaciones posiblemente mediadas por complejos inmunes en 27 (36.5%). El diagnóstico de SSP se confirmó por biopsia de glándula salivar menor con un *focus score* promedio de 3.

Conclusión: el presente informe constituye la descripción general de una cohorte de pacientes del suroccidente colombiano con SSP. La forma de presentación clínica y de laboratorio fue similar a otras series de pacientes colombianos de otras regiones geográficas. (*Acta Med Colomb* 2006; 31: 411-415)

Palabras clave: *síndrome de Sjögren primario, Colombia*

Abstract

Objective: to describe the clinical and immunological characteristics of a cohort of patients with Primary Sjögren's Syndrome (PSS) in the Southwest part of Colombia.

Materials and methods: a cohort of patients based in data collected from the study "Fc gamma receptor IIA, IIIA and IIIB polymorphisms in Colombian Primary Sjögren's Syndrome" mean, ranges, standard deviation (SD) and percentages were used for data analysis.

Results: we included 74 colombian patients with PSS seen in the Rheumatology unit of the Fundación Valle del Lili, Cali, Colombia, between August 2001 and September 2006. 72 women (97.3%). The mean age was 51.32 years (range: 25 to 88, SD: 13.37), mean duration of disease 4.5 years (range: 1 to 21, SD: 11.5). Clinical disease manifestations: surface exocrine disease was seen in

Dr. Carlos Alberto Cañas: Internista Reumatólogo, Unidad de Reumatología, Fundación Valle del Lili, Cali, Colombia; Dr. Gabriel Jaime Tobón: Residente de Medicina Interna, CES – Fundación Valle del Lili, Cali, Colombia; Dres Sócrates Herrera y Miriam Arévalo: Inmunólogos, Laboratorio de Investigación Clínica y Molecular – Universidad del Valle, Cali, Colombia
Correspondencia: Carlos Alberto Cañas, Fundación Valle del Lili, Autopista Simón Bolívar, Carrera 98 No. 18-49, Tel. (2) 3317474 Ext. 7421
e-mail: ccanas@telesat.com.co
Recibido: 10/23/06 Aceptado: 11/29/06

74 patients (100%), exocrine internal organ manifestation in 25 (33.8%), monoclonal B – lymphocytes! in one (1.4%), inflammatory-vascular disease in 67 (90.5%), non inflammatory vascular 30 (40.5%), mediator induced signs and symptoms in 49 (66.2%) and autoimmune endocrine disease in 23 (31.1%). Antinuclear antibodies were positive in 60 patients (81.1%), anti-Ro/SS-A antibodies in 55 (74.3%), anti-La/SS-B antibodies in 26 (35%) and rheumatoid factor positive in 39 (52.7%). The possible “immune complex deposit mediated manifestation” in 27(36.5%). The PSS diagnosis was confirmed by minor salivary gland biopsy with a mean focus score of 3. The general presentations of this series were not different from other Colombian series of patients (Antioquia and Cundinamarca geographic areas).

Conclusion: this study presents the general description of a cohort PSS patients of the Southwest region of Colombia. Clinical and immunological characteristics were similar to other colombian patients in other geographic areas. (*Acta Med Colomb* 2006; 31: 411-415)

Key words: *primary Sjögren’s syndrome, Colombia*

Introducción

El síndrome de Sjögren primario (SSP) es una condición sistémica crónica de carácter autoinmune inflamatorio, que compromete las glándulas exocrinas de diferentes órganos y está relacionado con alteraciones tanto de la inmunidad celular como humoral, con el consecuente desarrollo de diversos autoanticuerpos (1). Las manifestaciones más relevantes son a nivel ocular y bucal con el desarrollo de síntomas y signos relacionados con hiposecreción de lágrima o saliva, pero pueden presentarse manifestaciones por compromiso exocrino a nivel de nariz, laringe, tráquea, piel, tracto gastrointestinal, pulmones, páncreas, riñones, vagina y sistema hepatobiliar. Las alteraciones inmunológicas propias de la enfermedad también pueden ocasionar manifestaciones “no exocrinas” de carácter inflamatorio-vascular en la piel, músculos, articulaciones, serosas, sistema nervioso central, sistema nervioso periférico o tiroides. Son frecuentes las manifestaciones vasculares no inflamatorias como el fenómeno de Raynaud. Los mediadores inflamatorios pueden generar síntomas sistémicos inespecíficos como fiebre o fatigabilidad, al igual que la presencia de citopenias. Existe además riesgo para el desarrollo de neoplasias linforeticulares.

La prevalencia del SSP en la población general se calcula entre 0.5 y 2.7% (2). Existe un subdiagnóstico, además de un retardo importante en el diagnóstico que por lo general es de aproximadamente de cuatro años (3), muy seguramente por falta de conocimiento de la población o del médico que primariamente valora este tipo de pacientes. El SSP genera una morbilidad y un compromiso importante de la calidad de vida.

En el presente trabajo se describe la forma como se presenta el SSP en el suroccidente colombiano, tanto en sus características clínicas como inmunológicas básicas, y se comparan dichas manifestaciones con otras series de casos descritos en otras regiones de Colombia.

Material y métodos

Estudio descriptivo de cohorte, basados en la información acumulada en la base de datos de los pacientes que participan

en el estudio “Polimorfismo de los receptores Fc gamma IIA, IIIA y IIIB en pacientes colombianos con síndrome de Sjögren primario”. Se incluyen pacientes evaluados en la Fundación Valle del Lili, Cali, Colombia, durante el período comprendido entre agosto de 2001 y junio de 2006, que cumplieron por lo menos con cuatro de los criterios clasificatorios europeos para SSP (4), los cuales incluyen:

Síntomas oculares

Respuesta positiva al menos a una de las siguientes preguntas: a) ¿Ha tenido usted diariamente, molestias por la presencia de los ojos secos durante más de tres meses? b) ¿Tiene usted la sensación recurrente de arena en los ojos? c) ¿Usa usted lágrimas artificiales más de tres veces al día?.

Síntomas orales

Respuesta positiva al menos a una de las siguientes preguntas: a) ¿Ha tenido usted diariamente la sensación de boca seca durante más de tres meses? b) ¿Ha tenido usted en forma persistente o recurrente, aumento de tamaño de las glándulas salivares? c) ¿Requiere usted estar frecuentemente tomando líquidos para poder pasar alimentos sólidos?

Signos oculares

Evidencia objetiva de compromiso ocular, determinada por el resultado positivo de al menos una de las siguientes dos pruebas: a) Prueba de Schirmer (< 5mm en 5 minutos), b) Prueba de rosa de bengala positiva (>4).

Características histopatológicas

Puntaje para focos >1 en biopsia de glándula salivar menor (Condición *sine qua non* para el diagnóstico en esta serie).

Compromiso de glándula salivar

Evidencia objetiva de compromiso salivar, determinada por el resultado positivo de al menos una de las siguientes tres pruebas: a) gamagrafía salivar (hipocaptación), b)

sailografía de parótida, c) flujo salivar sin estímulo disminuido (<1.5 cc en 15 minutos).

Autoanticuerpos

Presencia en suero de al menos uno de los siguientes: a) anticuerpos antinucleares, b) anticuerpos anti-Ro o anti-La, c) factor reumatoideo.

Se excluyen pacientes con otras enfermedades reumáticas autoinmunes (ejemplo, AR, LES, escleroderma), o con historia de linfoma o enfermedad infecciosa crónica.

El protocolo utilizado incluye datos demográficos como género, edad al momento del diagnóstico, edad de inicio de los síntomas. Las manifestaciones clínicas se clasifican según la recomendación de Oxholm y col (5):

Enfermedad exocrina

De superficie (incluye xerostomía, xeroftalmia, xerotráquea, xerodermia y sequedad vaginal).

De órgano interno (incluye al menos uno de los siguientes órganos o sistemas comprometidos en forma exocrina: pulmón, páncreas, tracto gastrointestinal, riñones, o sistema hepatobiliar).

Proliferación monoclonal de linfocitos (incluye linfomas y pseudolinfomas).

Enfermedad no exocrina

Vascular-inflamatorio (incluye al menos uno de los siguientes órganos o sistemas comprometidos: músculos, articulaciones, serosas, piel o sistema nervioso).

Vascular no inflamatorio (fenómeno de Raynaud).

Inducido por mediadores (incluye al menos una de las siguientes manifestaciones: citopenias, fatiga o fiebre).

Endocrino autoinmune (enfermedad tiroidea autoinmune).

Se incluyen además los hallazgos inmunológicos básicos: anticuerpos antinucleares (ANAs), anticuerpos anti-Ro/SS-A, anticuerpos anti-La/SS-B y factor reumatoide (FR). Se subclasifican además las manifestaciones clínicas según tengan relación con el depósito de complejos inmunes como son: vasculitis cutánea, hepatitis activa crónica, pancreatitis, neuropatía periférica o nefritis.

Se realizan mediciones de estadística descriptiva como medias, rangos, desviaciones estándar (DE) y porcentajes.

Resultados

Se incluyeron 74 pacientes, cuyas características clínicas e inmunológicas básicas se describen en la Tabla 1. El diagnóstico de SSP se confirmó por biopsia de glándula salivar menor con un *focus score* promedio de 3. Estas características fueron comparadas con las presentadas en otras cohortes de pacientes colombianos de las regiones de Cundinamarca y Antioquia (Tabla 2).

Discusión

El SSP es una condición frecuente en nuestro medio y no presenta variaciones mayores en su presentación clínica

Tabla 1. Características clínicas e inmunológicas básicas en 74 pacientes colombianos con SSP.

Sexo (Femenino/masculino)	72/2
Edad de diagnóstico, promedio en años (rango, DE)	51.32 (25–88,13.3)
Duración promedio de la enfermedad en años (rango, DE)	4.5 (1-21, 11.5)
Manifestaciones clínicas	
Enfermedad exocrina	
Superficie	74 (100%)
Órgano interno	25 (33.8%)
Proliferación monoclonal de linfocitos B	1 (1.4%)
Enfermedad no exocrina	
Vascular-inflamatorio	67 (90.5%)
Vascular no inflamatorio	30 (40.5%)
Inducido por mediadores	49 (66.2%)
Endocrino autoinmune	23 (31.1%)
ANAs positivos.	60 (81.1%)
Anticuerpos anti-Ro/SS-A positivos.	55 (74.3%)
Anticuerpos anti-La/SS-B positivos.	26 (35%)
Factor reumatoide positivo.	39 (52.7%)
Manifestaciones relacionadas con depósito de complejos inmunes	27 (36.5%)

Tabla 2. Comparación de las manifestaciones clínicas e inmunológicas de la presente serie de casos de SSP y otras dos series colombianas.

Características	Nuestra serie n=74	Serie de Cundinamarca Cañas y col (38) n=26	Serie de Antioquia Anaya y col (39) n=74
Sexo femenino (%)	97.3	92.3	97.3
Edad de diagnóstico, promedio en años	51.3	48.3	49.6
Duración promedio de la enfermedad en años	4.5	5.2	5.7
Manifestaciones clínicas			
Enfermedad exocrina			
Superficie (%)	100.0	98.4	100.0
Órgano interno (%)	33.8	22.8	30.0
Proliferación monoclonal LB (%)	1.4	0.0	0.0
Enfermedad no exocrina			
Vascular-inflamatorio (%)	90.5	87.4	76.0
Vascular no inflamatorio (%)	40.5	31.4	31.0
Endocrino autoinmune (%)	31.1	29.0	22.0
ANAs positivos (%)	81.1	92.3	85.0
Anticuerpos anti-Ro/SS-A positivos (%)	74.3	64.4	58.0
Anticuerpos anti-La/SS-B positivos (%)	35.0	26.6	39.0
Factor reumatoide positivo (%)	52.7	87.4	50.0

e inmunológica por lo menos en tres cohortes de regiones geográficas de Colombia (suroccidente, Antioquia y Cundinamarca). Tampoco existen diferencias sustanciales con otras series informadas en la literatura médica latinoamericana (6) o mundial (7). La presentación más frecuente en mujeres con edades alrededor del desarrollo de la menopausia, hace inferir factores hormonales como el hipostrogenismo en su patogénesis (8). Es clara la presencia de una predisposición genética, incluyéndose en el grupo de enfermedades de carácter poligénico. Se han realizado estudios de asociación con polimorfismos de diferentes genes. Tanto en caucásicos como colombianos se ha encontrado la asociación con genes HLA-DR3 (9-12). Los alelos más frecuentes son HLA-DRB1*0301, DRB3*0101, DQB1*0201 (12-15).

Estas asociaciones no son observadas en otros grupos étnicos (13-15). Diversos genes no HLA han sido estudiados como la lectina de unión a la manosa (17), interleuquina-10 (IL-10) (18), Fas/FasL (19), antagonista del receptor de IL-1 (IL-1RA) (20), factor de necrosis tumoral- α (TNF- α) (21), glutatión S-transferasa M1 (22), Ro (23), TAP (24). Un estudio realizado en Colombia por Anaya JM y col, demostró que una región inmersa en la vecindad del sistema HLA clase II estaba fuertemente asociado con la predisposición a SSP, seguramente localizada entre locus de la TAP2 y el HLA-DQB1 (25). En el momento nuestro grupo desarrolla un estudio donde está incluida la presente serie de pacientes, en quienes se evalúa la asociación que existe entre la presencia de polimorfismos de FCRgR IIA, IIIA y IIIB con el desarrollo de la enfermedad, o alguna(s) de sus manifestaciones clínicas e inmunológicas. Es bien conocida la asociación con otras enfermedades autoinmunes principalmente las que tienen como parte de su patogénesis una deficiente depuración de complejos inmunes (26). Se ha presumido que en el SSP existe una depuración anormal de complejos inmunes (27-29). Algunas manifestaciones de la enfermedad pueden tener relación con el depósito de complejos inmunes como son la vasculitis cutánea (30), hepatitis activa crónica (31), pancreatitis (32), neuropatía periférica asociada a vasculitis (33) o nefritis (34). En esta serie el 36.5% de los casos presenta alguna de las manifestaciones que se encuentran dentro de este grupo de manifestaciones.

Un retardo en el diagnóstico de la enfermedad también es evidente en esta serie: pasaron en promedio 4.5 años, con un rango de 1 a 21 y una DE de 11.5, antes de hacerse el diagnóstico, situación que está en relación con la falta de sensibilización por parte del médico para la búsqueda, diagnóstico y tratamiento de la enfermedad. Conociendo la morbilidad y el impacto en la calidad de vida del paciente, es importante el desarrollo de estrategias encaminadas a la educación de la comunidad en general (35), al igual que los médicos tanto general como especialistas a los cuales acuden pacientes con síntomas relacionados con la enfermedad.

En conclusión, el SSP en nuestro medio tiene característica clínicas e inmunológicas similares a las informadas universalmente, y las estrategias diagnósticas son igualmente útiles para su clasificación y estudio. Un retardo en el diagnóstico debe alertar a los médicos para tener en cuenta en su práctica la búsqueda de una enfermedad frecuente y con una morbilidad importante.

Financiación

Este trabajo fue financiado por Colciencias como parte del proyecto: "Polimorfismo de los receptores Fc IIA, IIIA y IIIB en pacientes colombianos con síndrome de Sjögren primario". Contrato: 473-2004 Código:61240416477

Referencias

1. Fox RJ, Kang H. Sjögren's syndrome. En: WN Kelley, DE Harris, S Ruddy, CB Sledge, eds. Textbook of Rheumatology 4th edition. WB Saunders Co.; 1993.p.931-42
2. Dafni UG, Tzioufas AG, Staikos P, Skopouli FN, Moutsopoulos HM. Prevalence of Sjögren's syndrome in a closed rural community. *Ann Rheum Dis* 1997; **56**: 521-5

3. Talal N. What is Sjögren's syndrome and why is it important?. *J Rheumatol* 2000; **27** (suppl 61): 1-3
4. Vitali C, Moutsopoulos HM, Bombardieri S. The European Community Study Group on diagnostic criteria for Sjögren's syndrome. Sensitivity and specificity of tests for ocular and oral involvement in Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis* 1994; **53**: 637-47
5. Manthorpe R, Asmussen K, Oxholm P. Primary Sjögren's syndrome: diagnostic criteria, clinical features, and disease activity. *J Rheumatol Suppl* 1997; **50**: 8-11
6. Aguilera S. Síndrome de Sjögren Primario: enfermedad sistémica. En: Anaya JM, Ramos M, García M, eds. Síndrome de Sjögren. CIB Medellín.; 2001.p.160-6
7. Anaya JM, Talal N. Sjögren's syndrome and connective tissue diseases associated with other immunologic disorders. En: Koopman WJ, ed. Arthritis and Allied Conditions (13Th ed). Philadelphia: Williams & Wilkins.;1997.p. 1561-80
8. Parke AL. Sjogren's syndrome: a women's health problem. *J Rheumatol Suppl* 2000; **61**: 4-5
9. Anaya JM, Correa PA, Mantilla RD. Síndrome de Sjögren primario. Manifestaciones clínicas e inmunogenéticas. *Acta Med Colomb* 1999; **24**: 127-36
10. Vitali C, Tavoni A, Rizzo G, Neri R, D'Ascanio A, Cristofani R, et al. HLA antigens in Italian patients with primary Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis* 1986; **45**: 412-16
11. Fei HM, Kang H, Scharf S, Erlich H, Peebles C, Fox R. Specific HLA-DQA and HLA-DRB1 alleles confer susceptibility to Sjögren's syndrome and autoantibody production. *J Clin Lab Anal* 1991; **5**: 382-91
12. Morling N, Andersen V, Fugger L, Georgsen J, Halberg P, Oxholm P, et al. Immunogenetics of rheumatoid arthritis and primary Sjögren's syndrome: DNA polymorphism of HLA class II genes. *Dis Markers* 1991; **9**: 289-96
13. Roitberg-Tambur A, Friedmann A, Safirman C, Markitzu A, Ben-Chetrit E, Rubinow A, et al. Molecular analysis of HLA class II genes in primary Sjögren's syndrome. A study of Israeli Jewish and Greek non-Jewish patients.. *Hum Immunol* 1993; **36**: 235-42
14. Guggenbuhl P, Jean S, Jegu P, Grosbois B, Chales G, Semana G, et al. Primary Sjögren's syndrome: role of the HLA-DRB1*0301.*1501 heterozygotes. *J Rheumatol* 1998; **25**: 900-5
15. Roitberg-Tambur A, Brautbar C, Markitzu A, Ben-Chetrit E, Rubinow A, Friedmann A. Immunogenetics of HLA class II genes in primary Sjögren's syndrome in Israeli Jewish patients. *Isr J Med Sci* 1990; **26**: 677-81
16. Kang HI, Fei HM, Saito I, Sawada S, Chen SL, Yi D, et al. Comparison of HLA class II genes in Caucasoid, Chinese, and Japanese patients with primary Sjögren's syndrome. *J Immunol* 1993; **150** (8 pt 1): 3615-23
17. Wang ZY, Morinobu A, Kanagawa S, Kumagai S. Polymorphisms of the mannose binding lectin gene in patients with Sjögren's syndrome.. *Ann Rheum Dis* 2001;**60**:483-6
18. Hukkoneen J, Pertovaara M, Anttonen J, Lahdenpohja N, Pasternack A, Hurme M. Genetic association between interleukin-10 promoter region polymorphisms and primary Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum* 2001; **44**: 176-9
19. Bolstad AI, Wargelius A, Nakken B, Haga HJ, Jonsson R. Fas and Fas ligand gene polymorphisms in primary Sjögren's syndrome. *J Rheumatol* 2000; **27**:2397-405
20. Perrier S, Coussediere C, Dubost JJ, et al. IL-1 receptor antagonist (IL-1RA) gene polymorphism in Sjögren's syndrome and rheumatoid arthritis. *Clin Immunol Immunopathol* 1998; **87**: 309-13
21. Guggenbuhl P, Veillard E, Quelvenec E, Jegu P, Semana G, Jean S, et al. Analysis of TNFalpha microsatellites in 35 patients with primary Sjögren's syndrome. *Joint Bone Spine* 2000; **67**: 290-5
22. Morinobu A, Kanagawa S, Koshiba M, Sugai S, Kumagai S. Association of the glutathione S-transferase M1 homozygous null genotype with susceptibility to Sjögren's syndrome in Japanese individuals. *Arthritis Rheum* 1999; **42**: 2612-5
23. Nakken B, Jonsson R, Bolstad AI. Polymorphisms of the Ro52 gene associated with anti-Ro 52-kd autoantibodies in patients with primary Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum* 2001; **44**:638-46
24. Kumagai S, Kanagawa S, Morinobu A, Takada M, Nakamura K, Sugai S. Association of a new allele of the TAP2 gene, TAP2*Bky2 (Val577), with susceptibility to Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum* 1997; **40**: 1685-92
25. Anaya JM, Correa PA, Mantilla RD, Arcos-Burgos M. TAP, HLA-DQB1, and HLA-DRB1 polymorphism in Colombian patients with primary Sjögren's syndrome. *Semin Arthritis Rheum* 2002; **31**:396-405
26. Gómez LM, Cañas CA, Anaya JM. Receptores Fcg y autoinmunidad. En: Anaya JM, Shoenfeld Y, Correa PA, García-Carrasco M, Cervera R. Autoinmunidad y enfermedad autoinmune. CIB, Medellín.; 2005.p.50-56

27. **O'Sullivan MM, Walker DM, Williams BD.** Reticuloendothelial Fc receptor function in patients with Sjögren's syndrome. *Clin Exp Immunol* 1985; **61**: 483-8
28. **Hamburger MI, Moutsopoulos HM, Lawley TJ, Frank MM.** Sjögren's syndrome: a defect in reticuloendothelial system Fc-receptor-specific clearance. *Ann Intern Med* 1979; **91**:534-8
29. **Schopf RE, Rehder M, Benes P, et al.** Functional Fc receptor defect of granulocytes in a patient with Sjögren's syndrome. *Immun Infekt* 1987; **15**: 76-7
30. **Tsokos M, Lazarou SA, Moutsopoulos HM.** Vasculitis in primary Sjögren's syndrome. Histologic classification and clinical presentation. *Am J Clin Pathol* 1987; **88**: 26-31
31. **Penner E.** Nature of immune complex in autoimmune chronic active hepatitis. *Gastroenterology* 1987; **92**: 304-8
32. **Onodera M, Okazaki K, Morita M, Nishimori I, Yamamoto Y.** Immune complex specific for the pancreatic duct antigen in patients with idiopathic chronic pancreatitis and Sjögren syndrome. *Autoimmunity* 1994; **19**: 23-9
33. **Inoue A, Koh CS, Tsukada N, et al.** Peripheral neuropathy associated with Sjögren's syndrome: pathologic and immunologic study of two patients. *Jpn J Med* 1991; **30**: 452-7
34. **Moutsopoulos HM, Balow JE, Lawley TJ, Stahl NI, Antonovych TT, Chused TM.** Immune complex glomerulonephritis in sicca syndrome. *Am J Med* 1978 ; **64**: 955-60
35. **Cañas CA.** El síndrome seco - Síndrome de Sjögren. En la "Carta de la Salud". Editado por Fundación Clínica Valle del Lili, Cali.; 2004.p.187-90
36. **Cañas CA, Jiménez CA, Rondón F, Sánchez A, Restrepo JF, Peña M, et al.** Síndrome de Sjögren primario (Estudio prospectivo para conocer las características clínicas en nuestro medio). *Rev Col Reum* 1997; **4**: 126-30