



GLANDULAS SALIVALES

Patología, diagnóstico y tratamiento

LIVIA ESCOVICH • JOSE LUIS NOVELLI



UNR
EDITORA

FACULTAD DE ODONTOLOGIA
UNIVERSIDAD NACIONAL DE ROSARIO

GLANDULAS SALIVALES

Los conceptos que se expresan en esta publicación son de exclusiva responsabilidad de sus autores y no involucran necesariamente el pensamiento de los editores.

ISBN Nº 950-673-318-X

© FACULTAD DE ODONTOLOGÍA.UNR.2002

HECHO EL DEPÓSITO QUE MARCA LA LEY 11723



REUN

RED DE EDITORIALES
DE UNIVERSIDADES
NACIONALES



**EDITORIALES
DE LA A.U.G.M.**

ASOCIACION DE UNIVERSIDADES
GRUPO MONTEVIDEO



IMPRESO EN ARGENTINA

UNR EDITORA - EDITORIAL DE LA UNIVERSIDAD NACIONAL DE ROSARIO



Prof. Dra. Livia Escovich
Estomatología - Medicina Oral



Facultad de Odontología / Universidad Nacional de Rosario

LOS TRASTORNOS FUNCIONALES DE LAS GLANDULAS SALIVALES: XEROSTOMÍA

*Escovich L

La sequedad bucal, xerostomía, es uno de los motivos de consulta más comunes en la práctica médica y sin embargo no recibe toda la atención que debiera.

Para algunos pacientes la imposibilidad de generar saliva es solo una molestia en tanto que, para otros, su vida se ve seriamente afectada y hasta se convierte en un trastorno insufrible.

Dentro de las pruebas para valorar la xerostomía se utiliza la sialometría. Si bien existen diversos métodos para la medición del flujo salival, en 1993 López Jornet y Bermejo Fenoll introducen el Test de Saliva Global (TSG) que podría considerarse el Test de Schirmer oral. Se considera hiposialia cuando la tasa del flujo salival medido con este Test desciende por debajo de 30 mm/5 min. en la saliva no estimulada.

Los autores utilizan para la cuantificación de la saliva una tira de papel Tipo Whatman 40 milimetrada, que colocada dentro de la cavidad bucal mide por capilaridad la cantidad de saliva que empapa el papel en cinco minutos. Se realiza una medición basal (TSG I) y otra previa estimulación de las glándulas salivales colocando gotas de ácido cítrico en el piso de la boca (TSG II)

Se considera que existe hiposecreción salival (hiposialia, sialopenia) cuando la saliva secretada no alcanza los 500 cc por día (imposible de objetivar) o cuando la tasa del flujo salival desciende por debajo de 0.1-0.2ml/min. en la saliva no estimulada y por debajo de 0.5-0.7ml/min. para la producción salival estimulada.

Se ha demostrado que aproximadamente unos de cada cuatro adultos manifiestan en la consulta estomatológica algunos de los síntomas asociados con la hiposialia.

Las quejas más frecuentes son:

- Sequedad bucal (xerostomía): a veces al despertar o durante el sueño, en otros casos durante todo el día.
- Sed.
- Necesidad de tomar líquidos durante las comidas.
- Dificultad para hablar (disfonía) o tragar (disfagia).
- Dificultades en la utilización de las prótesis.



Prof. Dra. Livia Escovich
Estomatología - Medicina Oral



Facultad de Odontología / Universidad Nacional de Rosario

- No percibir el gusto de las comidas.
- Ardor bucal, de los labios y de otras mucosas: nasal, ocular o de la piel.

Estos síntomas se suelen acompañar de signos clínicos tales como:

- a) La mucosa bucal se observa seca, los guantes de látex, usados en el examen estomatológico, se adhieren a ella.
- b) La lengua se observa a veces depapilada, eritematosa, plegada o fisurada
- c) La infección candidiásica aumenta su incidencia ocasionado lesiones en el paladar, subplaca protésica, si es portador de placas removibles. La mucosa palatina se presenta roja, eritematosa, a veces con hiperplasia del tipo papilar. En la lengua puede adoptar las formas clínicas pseudomembranosa, atrófica o hiperplásica.
- d) Los labios suelen presentarse descamados, secos y fisurados (queilitis descamativa).
- e) A la palpación no se observa salida de saliva por el conducto de Stenon o por el Conducto de Wharton.
- f) Las glándulas salivales pueden encontrarse aumentadas de tamaño.

ETIOLOGÍA DE LA HIPOSIALIA

La hiposialia y su consecuencia la xerostomía puede ser provocada por múltiples factores. Los más importantes son:

- ✓ UTILIZACIÓN DE DROGAS XEROGÉNICAS.

En la actualidad existen más de cuatrocientos medicamentos que entre sus efectos colaterales comunican la capacidad inductora de xerostomía. Cabe mencionar como los más relevantes a los ansiolíticos y demás drogas que actúan sobre el sistema nervioso central. También las drogas antihipertensivas y las de acción antiespasmódicas por la frecuencia de su utilización, deben ser tenidas en cuenta.

- ✓ EDAD DEL PACIENTE

La edad en sí, el envejecimiento no causa xerostomía.

Sin embargo, los adultos mayores tienen múltiples causales como para padecerla: malnutrición como consecuencia frecuentemente de ser desdentados o de poseer prótesis desadaptadas; ingesta inadecuada de líquidos, enfermedades sistémicas, depresión y la utilización de innumerables



Prof. Dra. Livia Escovich
Estomatología - Medicina Oral



Facultad de Odontología / Universidad Nacional de Rosario

medicamentos que de por sí son xerogénicos, entre muchos otros motivos que justifican ampliamente que padezcan sequedad bucal.

En ocasiones los ancianos acuden a la consulta quejándose de tener exceso de saliva, que ésta es de mal sabor y espumosa, lo que les impide tragarla. La realidad es que están padeciendo de cambios en las características físico- químicas de la saliva, que, al ser escasa, se torna más densa y concentrada. A veces, incluso succionan sus propios tejidos para estimular la salivación en cuadros que lindan con la neurosis (ptialomanías).

✓ LA TERAPIA RADIANTE UTILIZADA EN EL TRATAMIENTO DE CÁNCER DE LA CABEZA Y EL CUELLO.

La radiación ionizante administrada en dosis para producir la muerte de la célula cancerosa induce cambios inevitables en los tejidos normales involucrados durante el tratamiento de cáncer de cabeza y cuello. Si el campo a irradiar incluye las glándulas salivales, la consecuencia inevitable será la hiposialia.

El grado de estos cambios es directamente proporcional al volumen del tejido irradiado y al total de la dosis suministrada y es inversamente proporcional al número de fracciones y al tiempo total de las dosis. Esto también se relaciona con la energía de radiación.

Una fuente de radiación interna es capaz de proporcionar una exposición a la radiación más alta en un área hística más pequeña, empeorando con ello los efectos secundarios en los tejidos locales. La radiación externa da por resultado un área más amplia de irradiación de los tejidos. Por lo tanto, la dosis de irradiación por unidad de área tiende a ser menor.

Desde el trabajo de Benzen & Overgaard se puede concluir que la edad, el nivel de hemoglobina, el hábito de fumar y las colagenopatías son factores pronósticos probables sobre los efectos adversos por radioterapia.

También fueron descriptas otras variables que pueden ser factores pronósticos en las reacciones agudas por radiación, pero sólo explicarían el 30% aproximadamente de estas reacciones, mientras que el resto sería inexplicable y puede ser atribuido a diferencias individuales en relación a la radiosensibilidad celular, en parte determinada por variaciones genéticas y en parte por factores epigenéticos desconocidos.

Estos efectos no deseados se traducen en la clínica como se resumen en la Tabla 1:

Tabla 1: MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE LAS RADIACIONES IONIZANTES

IMPACTO EN EL TEJIDO	MANIFESTACIONES CLÍNICAS
Reacciones mediatas e inmediatas de piel y tejido subcutáneo	mucositis, alopecia, pigmentación, edema, eritemas, necrosis.
Dstrucción de las papilas gustativas y su inervación	disgeusia
Degeneración de las células acinares y ductales	xerostomía y caries por radiación
Necrosis endotelial, hialinización, trombosis vascular, fibrosis perióstica, muerte de los osteocitos y osteoblastos, fibrosis de los espacios medulares	osteorradiación
Anquilosis y miofibrosis	trismus

Los signos y los síntomas aparecen dos semanas después del inicio de la radioterapia.

La hiposialia disminuye la autoclisis bucal y permite el aumento de gérmenes orales (bacterias, hongos y virus) que agravan las mucositis por radiación. (fotografía N^o 1)



Fotografía N^o 1: mucositis, infección candidiásica, saliva muy espesa y adhesiva, durante el tratamiento radiante.

Asimismo, la hiposialia favorece la alteración en la percepción de los sabores, disgeusia, que de por sí se produce por la lesión de las microvellosidades y de las células exteriores del gusto. Los sabores amargos y ácidos son más radiosensibles que las sensaciones salada y dulce viéndose afectados en primer lugar. Los síntomas se manifiestan en las primera dos semanas de tratamiento radiante y se recupera a los 20-30 días de finalizado el mismo.



Prof. Dra. Livia Escovich
Estomatología - Medicina Oral



Facultad de Odontología / Universidad Nacional de Rosario

La mucositis es reversible a las dos o tres semanas después de finalizada la terapia radiante, en tanto que la recuperación de la salivación suele demandar mayor tiempo, dependiendo del Grado de afectación de cada paciente (Tabla 2).

TABLA 2: CRITERIOS DE GRADACIÓN DEL DAÑO POR LA RADIACIÓN IONIZANTE EN LAS MUCOSAS Y GLÁNDULAS SALIVALES

TEJIDO	GRADO 0	GRADO I	GRADO II	GRADO III	GRADO IV
MUCOSA	Nada	Enantema leve	Enantema moderado, dolor moderado, hemorragias	Mucositis, dolor severo	Ulceración, hemorragia y necrosis
GLANDULAS SALIVALES	Nada	Leve xerostomía, buena respuesta a la estimulación	Xerostomía moderada, pobre respuesta a la estimulación	Xerostomía severa. Sin respuesta al estímulo	Fibrosis

Se debe realizar un examen odonto-estomatológico a todos los pacientes antes de iniciar el tratamiento radiante.

Para paliar los efectos de la xerostomía se pueden utilizar estimulantes de la saliva (caramelos ácidos sin azúcar, masticación de goma de mascar mentolada, etc.). Ante los casos de hiposaliva extrema se recurre a la saliva artificial en spray.

Se aconseja entregar al paciente una hoja de indicaciones y cuidados para cavidad oral incluyendo indicaciones tales como:

- 1) suprimir el tabaco y el alcohol,
- 2) extremar las técnicas de cepillado con pastas fluoradas,
- 3) Buches con antimicóticos (nistatina, miconazol, ketoconazol).

Es reconocida la asociación entre radioterapia y la colonización por *Candida* de la cavidad oral durante el curso del tratamiento. En un estudio que realizamos y ya publicado, en pacientes que recibirían tratamiento radiante, se había diseñado para indicar antifúngicos sólo ante la evidencia clínica de micosis oral. A través de los extendidos citológicos se observó, como un hallazgo casual, la presencia de cocos múltiples y formación de hifas antes del inicio del tratamiento radiante, manifestándose clínicamente en un tiempo posterior en todos los pacientes estudiados. Por lo tanto, se decidió incluir ketoconazol en suspensión oral desde el inicio del tratamiento.

Consideramos de utilidad la medicación con sucralfato, 5 cc cada 8 horas, en buches de la suspensión. Esta droga se utiliza como citoprotector de los tejidos, antiulceroso.



Prof. Dra. Livia Escovich
Estomatología - Medicina Oral



Facultad de Odontología / Universidad Nacional de Rosario

La elección de sucralfato se basa en un estudio doble ciego donde se combinaba con difenilhidramina y lidocaína versus placebo, donde, si bien los resultados no fueron estadísticamente significativos se demostró mejoría clínica y alivio de síntomas en mucosas en aquellos que realizaban la mezcla completa. No utilizamos la lidocaína por experiencias previas de gran hipersensibilidad en mucosas irradiadas y el aumento de la mucositis oral por su utilización.

Los pacientes con cáncer de cabeza y cuello por ser un grupo selecto de pacientes que conllevan una historia de alcoholismo, tabaco y mal estado dental deben ser tratados dentro de grupos multidisciplinarios entrenados, donde tanto el nutricionista como el odontólogo tengan un papel relevante.

✓ ENFERMEDADES Y /O CONDICIONES SISTÉMICAS

Las principales entre ellas son: el Síndrome de Sjögren; otras enfermedades con disfunción del sistema inmune; la hipertensión arterial; la diabetes mellitus; las condiciones neurológicas, tales como la enfermedad de Parkinson y los trastornos hormonales.

Los trastornos psicogénicos, como la depresión pueden cursar con xerostomía.

Es importante recordar que todas las enfermedades mencionadas, si bien condicionan un terreno especial en los pacientes, también suponen la utilización de drogas para su tratamiento que puede causar hiposialia.

SÍNDROME DE SJÖGREN

El Síndrome de Sjögren (SS) o de Gougerot-Sjögren es una enfermedad autoinmune caracterizada por la infiltración de linfocitos T, a nivel de la glándulas exócrinas. Esta infiltración origina una destrucción de las mismas y la aparición de sintomatología relacionada con la sequedad de las mucosas afectadas. Se ha visto que un tercio de los pacientes puede presentar manifestaciones extraglandulares.

La prevalencia del SS es entre 0,5 y 3% aunque posiblemente este subdiagnosticado.

Predomina en el sexo femenino (9:1) , en la tercera y cuarta década de la vida o en la postmenopausia.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

- 1- Queratoconjuntivitis seca (sequedad ocular) (fotografía N° 2)
- 2- Xerostomía (sequedad bucal)

3- Enfermedad reumática, principalmente artritis reumatoidea y otras enfermedades autoinmunes. (fotografía N°3).



Fotografía N°2: Queratoconjuntivitis seca, queilitis descamativa y agrandamiento de las glándulas salivales parótidas y submaxilares



Fotografía N° 3: Severa afectación de las manos por artritis reumatoidea en una paciente con Síndrome de Sjögren.

Cuando va unido a una enfermedad autoinmune, se lo denomina Síndrome de Sjögren Secundario. Cuando se afectan fundamentalmente las glándulas salivales y lagrimales se lo considera Síndrome de Sjögren Primario.

La etiología es desconocida considerándose un proceso de base autoinmune. Se han formulado numerosas hipótesis, estando implicados diversos factores (víricos, inmunológicos, genéticos, hormonales). Una de las hipótesis sería que los estímulos exógenos podrían actuar sobre una población genéticamente predispuesta, determinando una alteración en los mecanismos inmunológicos, con infiltración de linfocitos T y B. se produce una hiperactividad de los linfocitos B con la producción de



Prof. Dra. Livia Escovich
Estomatología - Medicina Oral



Facultad de Odontología / Universidad Nacional de Rosario

autoanticuerpos e inmunocomplejos. El déficit de las células citolíticas naturales podría explicar la tendencia al desarrollo de procesos linfomatosos.

Desde el punto de vista de la inmunidad humoral, se han relacionado con esta enfermedad cuatro anticuerpos: uno órgano específico, el antiducto salival y tres no-órgano específicos: SS-A, SS-B y SS-C.

Debido al amplio espectro de manifestaciones del Síndrome de Sjögren se plantean ciertas dificultades para establecer el diagnóstico sobre bases únicamente clínicas, y es necesario para su confirmación recurrir a diferentes métodos o exámenes complementarios.

Los criterios de diagnóstico para el Síndrome de Sjögren que se tienden a usar en la actualidad son los criterio europeosamericanos de 2002:

1. Síntomas oculares (al menos uno)

- Xeroftalmía de más de tres meses.
- Sensación de arenilla.
- Uso de lágrimas artificiales más de 3 veces al día.

2. Síntomas orales (al menos uno)

- Xerostomía de más de 3 meses.
- Hipertrofia recidivante de glándulas salivares.
- Necesidad de tomar bebidas para ayudar a la deglución de los alimentos.

3. Signos oculares (al menos uno).

- Test de Schirmer (< 5 mm. en 5 min)
- Tinción Rosa de Bengala, score superior a 4.(sistema de puntuación de Bijsterveld).

4. Criterio histológico:

- Biopsia de Glándulas salivales menores labiales: Sialoadenitis linfocítica con *focus score* ≤ 1 . (Un foco se define como un aglomerado de más de 50 linfocitos; el índice de foco se define como el número de focos en 4mm² de tejido glandular.)

5. Alteración objetiva de la función de las glándulas salivales de uno de los siguientes estudios:

- Flujo salival no estimulado (test de drenaje $\leq 1,5$ ml/15 minutos. TSG ≤ 30 mm/5')

- Gammagrafía parotídea: captación retrasada, concentración reducida y/o excreción retardada del trazador.

- Sialografía con sialectasias difusas

6. Autoanticuerpos (al menos uno) :

- Anticuerpos anti antígenos Ro (SS-A) o La (SS-B),
- Anticuerpos antinucleares,
- Factor reumatoide (FR).

Para el diagnóstico de Síndrome de Sjögren se requiere:

- Presencia de 4 de los 6 criterios, siendo uno de ellos el 4 (criterio histológico) y el 6.
- Presencia de tres de los cuatro criterios objetivos.

Criterios de exclusión: Descartar en enfermos portadores de virus de la hepatitis C, HIV, linfoma, sarcoidosis, tratamiento con anticolinérgicos o drogas que actúen sobre el SNC (ansiolíticos y antidepresivos), historia de radioterapia de cabeza y cuello.

TÉCNICA PARA REALIZAR LA TOMA PARA BIOPSIA DE LAS GLÁNDULAS SALIVALES MENORES LABIALES PARA DIAGNOSTICO



Fotografía N° 4: Realización de la biopsia de glándulas salivales menores utilizando la Pinza B® del Prof Bermejo Fenoll, que facilita la técnica.



Fotografía N° 5: Exposición de los acinos de glándulas salivales menores utilizando la Pinza B[®] del Prof Bermejo Fenoll

Dentro de las pruebas para valorar la xerostomía se utiliza la sialometría. Si bien existen diversos métodos para la medición del flujo salival, en 1993 López Jornet y Bermejo Fenoll introducen el Test de Saliva Global (TSG) que podría considerarse el Test de Schirmer oral, metodología que utilizamos.

Los valores comunicados de TSG sin estimular en pacientes de Síndrome de Sjögren van entre 0 y 2 milímetros/ minuto.

Durante muchos años se utilizó la sialogría, técnica de diagnóstico radiológico que introduce una sustancia de contraste al parénquima glandular a través de los conductos excretores. Este método para evaluar la destrucción del tejido glandular fue cayendo en desuso ya que las imágenes no son patognomónicas y se produce una lentitud en la eliminación de la sustancia de contraste que puede durar semanas o meses después de realizada la prueba. Otra de las desventajas es que en algunos casos puede ocasionar fenómenos de hipersensibilidad al medio yodado de contraste.

La centellografía es un método no invasivo que valora las zonas funcionantes. El trazador utilizado es el ⁹⁹Tc, que permite visualizar las glándulas salivales y su mecanismo excretor.

En 1972, Rosomondo introduce el centellograma de vías lagrimales, más para evaluar eventuales obstrucciones de la vía lagrimal. Son muchos los estudios publicados en las últimas décadas para objetivar la sequedad ocular.

Se ha comprobado que los clásicos estudios de BUT, Schirmer y Rosa de Bengala son fuertemente indicativos, pero no son absolutamente confiables ni mensurables. Existen trabajos que demuestran que Test de Shirmer vueltos a realizar presentan un 30% de variación en los valores indicados. En la actualidad, la tendencia es a utilizar cada vez más el estudio bioquímico de la lágrimas

y de la saliva, el centellograma de glándulas salivares y la anatomía patológica de conjuntiva (biopsia por impronta) y de mucosa bucal. Estos exámenes son mucho más exactos y además permiten ser clasificados e incluidos en protocolos internacionales de acuerdo con su severidad.

En 1997 se presentó un estudio que demuestra la estrecha relación entre Centellograma de glándulas salivares y la biopsia de mucosa bucal, asociado al estudio bioquímico de la saliva, demostrando que estos pacientes tenían relación directa con la presentación de ojo seco.

La prevalencia de candidiasis está muy elevada en los pacientes con Síndrome de Sjögren. La frecuencia de signos y síntomas asociados con las candidiasis orales pueden explicar algunas de las manifestaciones orales en este Síndrome. (Fotografía N°6)



Fotografía N° 6:
Candidiasis pseudomembranosa y
atrófica crónica en paciente con
Síndrome de Sjögren

CONDUCTA TERAPÉUTICA PARA LA XEROSTOMÍA

A los pacientes es necesario recomendarles medidas generales como procurar no consumir ciertos fármacos (antidepresivos, antihistamínicos, anticolinérgicos, entre otros) que pueden agravar su sintomatología. Evitar los ambientes muy calefaccionados y secos y aumentar la ingesta de líquidos.

Para paliar los efectos de la xerostomía se pueden aconsejar estimulantes de la función salival (caramelos ácidos sin azúcar, masticación de goma de mascar mentolada, etc.). Ante los casos de hiposialia extrema se recurre a los sustitutos de la saliva y sialagogos: bromexina, N-acetilcisteína.

Para el tratamiento de los casos de pacientes con sintomatología grave, especialmente en el SS, las expectativas están dirigidas a la utilización de terapias biológicas tales como el *Rituximab*, Ac monoclonal anti CD 20, que ya ha demostrado eficacia en el tratamiento de linfomas B. otras terapias



Prof. Dra. Livia Escovich
Estomatología - Medicina Oral



Facultad de Odontología / Universidad Nacional de Rosario

biológicas en estudio son el *Ocrelizumab* (Ac humanizado anti CD20: se cree que tendrá la misma eficacia pero con menor inmunogenicidad).

La utilización de *Clorhidrato de pilocarpina*, agente parasimpáticomimético colinérgico con acción agonista sobre el receptor M3 de las glándulas salivales debe ser indicado en caso muy graves y con estricta supervisión, ya que sus efectos secundarios pueden ser muy severos: sudoración, cefaleas, náuseas, dolor abdominal, glaucoma.

*Escovich L. Trastornos funcionales de las glándulas salivales. En, Escovich L, Novelli JL Glándulas salivales. 2002; 47-65. UNR Editora. (Actualizado)

Lecturas recomendadas:

1. Epstein JB, Scully C. The role of saliva in oral health and causes and effects of xerostomia. J Can Dent Assoc. 1992; 58:217-221.
2. Ship JA, Fox PC, Baum BJ: How much saliva is enough. J Am Dent Assoc. 1991; 122:63-69.
3. Sreebny LM, Banoczy J, Baum BJ, et al. Saliva: its role in health and disease. Int Dent J 1992; 42:291-301.
4. Escovich L, Kahl S, Paz M, Linari Micheletti A, Postiglione G, Mardenlli F, Novelli JL. Oral complications in radiation therapy. Oral Oncology. 1999; VI:443-447. Editor A.K. Varma. Macmillan India Limited. SBN 0333-93271-4
5. Berger A M, Kiltroy TJ. Adverse Effects of treatment. Oral complications. The prevention and treatment of mucositis. En De Vita V *et al.* Cáncer. Principles & Practice of Oncology. 5th Edition. Lippincott Raven 1997.
6. Lockhart PB, Clak J, et al. Pretherapy dental status of patients with malignant conditions of the head and neck. Oral Surg Oral Med Oral Pathol. 1994;77: 236-41.
7. Bermejo Fenoll A. Medicina Bucal. Editorial Sintesis (España) Vol I :331; 1998.
8. Valdez I and Fox PC. Major gland function in patients with radiation on induced xerostomia: flow rates and sialochemistry. Int Radiat Oncol Biol Phys. 1993; 25: 31-47.
9. Silvestre-Donat FJ, Plaza Costa, Serrano Martinez. Prevención y tratamiento de las complicaciones derivadas de la radioterapia en pacientes con tumores de cabeza y cuello. Medicina Oral. 1998; 3: 136-47.
10. Meredith Ruby, Salter M, Kim M, /. Sucralfate of radiation mucositis: Results of a double blind randomized trial .Int J Radiat Oncol, Biol, Phys. 1997; 37(2): 275-279.



Prof. Dra. Livia Escovich
Estomatología - Medicina Oral



Facultad de Odontología / Universidad Nacional de Rosario

11. Epstein J, Freilich M.,and Nhu DL. Risk Factors for Oropharyngeal candidiasis in patients who receive radiation therapy for malignant conditions of the head and neck. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1993; 76: 169-74.
12. Gava A, Ferrarese F, Tonetto V, Coghetto F, Marazzato G, Zorat PL. Puo il trattamento profilattico delle mucositi micotiche migliorare il rispetto dei tempi di esecuzione della radioterapia nei tumori del capo e del collo. *Radiol Med Torino.* 1996; 91: 452-5.
13. Sjögren H Zur Kenntnis des Keratoconjunctivitis sicca (kertitis filiformis bei hypofunktion tranendrusen). *Acta Ophtalmol. (kbh.)* 1933; 111-151.
14. Gougerot H. Insuffisance progresive et atrophie des glandes salivaires et muqueuses de la bouche, des conjonctives (et parfois de muqueuses nasales, laryngies, vulvaires): "sechèresse" de la bouche, des conjonctives, etc. *Bull. Soc. Med. Hop. Paris.* 1926; 40: 360-365.
15. Shearn MA. Sjögren's Syndrome. *Med Clin North Am.* 1977; 61: 271-282.
16. Rodriguez de la Serna A. Síndrome de Sjögren y otras enfermedades del tejido conjuntivo. *Avance Odontoestomatol* 1990; 6: 443-445.
17. López Jornet MP, Bermejo Fenoll A. Síndrome de Sjögren. En Bagán JV, Bermejo A, et al. *Medicina Oral.* Barcelona: Masson. 1995; 288-304.
18. Malmström MJ, Segerber-Konttinen M, Tuominen TS, et al. Xerostomia due to Sjögren's Syndrome. *Scand J. Rheumatol* 1988; 17:77-86.
19. Bermejo Fenoll A, López Jornet P. Síndrome de Sjögren. En Bermejo Fenoll. *Medicina Bucal.* Ed. Síntesis. 1998; 360-369.
20. Scully C. Sjögren's Syndrome: clinical and laboratory features, immuno-pathogenesis and management. *Oral Surg* 1986; 62: 510-526.
21. Vitali C, Bombardieri S, Moutsopoulos HM, et al. Preliminary Criteria for the Classification of Sjögren Syndrome. Results of an EEC prospective concerted action *Arthritis Rheumatol* 1993; 36: 340 – 347.
22. Schirmer O. Studien zur physiologie und pathologie der Tränenabsonderung und Tränenabfluss. *Graefe's Arch. Ophtalmol.* 1903; 56: 197.
23. Bijterveld O. P. Diagnostic tests in de Sicca Syndrome. *Arch. Ophtalmol.* 82, 10 1969.
24. López Jornet MP. Estudio clínico de un nuevo Test de medición cuantitativa de saliva global en humanos. Tesis Doctoral. Facultad de Medicina. Universidad de Murcia. España. 1993.
25. Saito T et al. Salivary gland scyntygraphy with 99 mtc-pertechnetate in Sjögren's Syndrome: relationship to clinicopathologic features of salivary and lacrimal glands. *J Oral Pathol Med* 1997; 26:46-50.



Prof. Dra. Livia Escovich
Estomatología - Medicina Oral



Facultad de Odontología / Universidad Nacional de Rosario

26. Rossomondo RM, Carlton WH, et al. A new method of evaluating lacrimal drainage. Arch Ophthalmol 1972; 88(5):523-525
27. Kindelan SA, Yeoman CM, Douglas CWI, Franklin C. A comparison of intraoral *Candida* carriage in Sjögren's patients with healthy xerostomic controls. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 1998; 85:162-7.
28. Soto-Rojas AE, Villa AR, Sifuentes-Osornio J, Alarcon-Segovia D, Kraus A. Oral candidiasis and Sjögren's Syndrome. J Rheumatol 1998 May;25 (5):911-5.
29. Abraham CM, al-Hashimi I, Haghghat N: Evaluation of levels of oral *Candida* in patients with Sjögren's Syndrome. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 1998 Jul;86(1): 65-68.
30. Bogetto F, Maina G, Ferro G, Carbone M, Gandolfo S. Psychiatric comorbidity in patients with burning mouth syndrome. Psychosom Med 1998;60(3).378-85.
31. Lamey PJ, Murray BM, Eddie SA, Freeman RE. The secretion of parotid saliva as stimulated by 10% citric acid is not relate to precipitating factors in burning mouth syndrome. J Oral Pathol Med 2001; 30(2): 121-4.
32. Nonzee V, Manopatanakul S, Khovidhunkit SO. Xerostomia, hyposalivation and oral microbiota in patients using antihypertensive medications. J Med Assoc Thai. 2012 Jan;95(1):96-104.
33. Tzioufas AG, Voulgarelis M. Update on Sjögren's syndrome autoimmune epithelitis: from classification to increased neoplasias. Best Pract Res Clin Rheumatol. 2007 Dec; 21(6):989-1010.
34. Mavragani CP, Moutsopoulos HM. The geoepidemiology of Sjögren's syndrome. Autoimmun Rev. 2010 Mar;9(5):A305-10. Epub 2009 Nov 10.
35. Klasser G, Epstein J, Villines D. Diagnostic Dilemma: The Enigma of an Oral Burning Sensation *J Can Dent Assoc* 2011;77: b146.
36. Vitali C, Bombardieri S, Jonsson R, Moutsopoulos HM, Alexander EL, Carsons SE, et al. Classification criteria for Sjogren's syndrome: a revised version of the European criteria proposed by the American-European Consensus Group. Ann Rheum Dis. 2002; 61:554-8.
37. MeijerJM, PipeJ, KallenbergCG. Treatment of primary Sjögren syndrome with rituximab. AnnRheum Dis. 2009; 68:284-5.
38. Carvalho CHP, Santos BRM, Vieira CC, Lima ENA, Santos PPA, Freitas RA. An epidemiological study of immune-mediated skin diseases affecting the oral cavity. An Bras Dermatol. 2011; 86(5):905-9.