

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE ODONTOLOGÍA



TESIS DOCTORAL

**Lesiones orales en el paciente con síndrome de Sjögren
primario**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTORA

PRESENTADA POR

Julia Serrano Valle

DIRECTORES

Rosa María López-Pintor Muñoz
Gonzalo Hernández Vallejo

Madrid

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE ODONTOLOGÍA
Departamento de Especialidades Clínicas Odontológicas



TESIS DOCTORAL

**Lesiones orales en el paciente con síndrome de Sjögren
primario**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

Julia Serrano Valle

Directores

Dra. Rosa María López-Pintor Muñoz

Dr. Gonzalo Hernández Vallejo

Madrid, 2020

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE ODONTOLOGÍA
Departamento de Especialidades Clínicas Odontológicas



TESIS DOCTORAL

**Lesiones orales en el paciente con síndrome de Sjögren
primario**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

Julia Serrano Valle

Directores

Dra. Rosa María López-Pintor Muñoz

Dr. Gonzalo Hernández Vallejo

Madrid, 2020

A mis abuelos

PREFACIO

La presente tesis doctoral está basada en los siguientes estudios publicados:

Estudio 1: Serrano J, López-Pintor RM, González-Serrano J, Fernández-Castro M, Casañas E, Hernández G. Oral lesions in Sjögren's syndrome: A systematic review. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2018 Jul 1;23 (4):e391-400. doi:10.4317/medoral.22286

Estudio 2: Serrano J, López-Pintor RM, Fernández-Castro M, Ramírez L, Sanz M, Casañas E, *et al*. Oral lesions in patients with primary Sjögren's syndrome. A case-control cross-sectional study. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2020 Jan 1;25 (1):e137-43. doi:10.4317/medoral.23254

Estudio 3: Serrano J, López-Pintor RM, Ramírez L, Fernández-Castro M, Sanz M, Melchor S, *et al*. Risk factors related to oral candidiasis in patients with primary Sjögren's syndrome. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2020 Sep1;25 (5):e700-5. doi:10.4317/medoral.23719

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar, me gustaría reconocer mi gratitud a mis directores de tesis:

Prof. Dra. Rosa María López-Pintor, por haberme guiado a lo largo de estos años como tutora y como amiga. Porque entre todas sus responsabilidades haya encontrado tiempo para dirigirme, apoyarme y animarme. Por las horas infinitas de dedicación y trabajo siempre con una sonrisa. Por haberme exigido tanto como si esta tesis fuese suya, agradezco su enorme generosidad, sin su ayuda no habría podido realizarse este trabajo.

Prof. Dr. Gonzalo Hernández Vallejo, como codirector de esta tesis. Por brindarme la oportunidad de formar parte de esta gran familia, e inculcarme el amor por el trabajo bien hecho. Por ser un modelo para todos sus alumnos, animándonos a buscar la excelencia.

Quisiera del mismo modo agradecer a la Dra. Mónica Fernández Castro el habernos ofrecido participar en el proyecto EPOX-SSp. También quisiera dar las gracias a todos los reumatólogos que han colaborado en dicho proyecto al remitirnos a los pacientes que han participado en los estudios.

Mi gratitud también al Prof. Dr. Mariano Sanz por su ayuda en el diseño de los estudios y en la revisión de las publicaciones.

Asimismo, me gustaría mostrar mi agradecimiento a la Universidad Complutense de Madrid, por haber sido mi casa durante tantos años y otorgarme una beca de doctorado que nos ha permitido trabajar en este apasionante campo que es la investigación.

Por otro lado, hay una serie de personas sin cuya ayuda y apoyo, nunca habría podido terminar este trabajo:

A todos mis amigos y compañeros de departamento, en especial a Jose, a Miguel, a Lucía, a Lis, a Lorenzo y a Belén. Por hacerme el camino mucho más ameno y fácil. De todos y cada uno de ellos he aprendido algo y sigo haciéndolo cada día.

A Estíbaliz y a Irene, por ser la familia que uno escoge. A Estíbaliz, por entendernos de manera única y especial. Por ser la ilustradora de todos los momentos importantes de

mi vida, me siento afortunada de que te cruzases en mi camino para recorrerlo juntas. Y a Irene, por su constante alegría y su manera de ver el mundo. Por siempre estar dispuesta a ayudar y saber que siempre va a estar ahí, en lo bueno y en lo malo. A Marta, a Lorena y a Silvia por todas las veces que hemos tenido que postponer el vernos porque tenía que dedicarme a la tesis. Por demostrarme que la distancia no es un impedimento para las verdaderas amistades. A Daniela, por su inestimable ayuda en el momento oportuno.

A toda mi familia, por siempre creer en mí y estar pendiente de mis progresos. Querría mencionar en especial a mis abuelos, por ser un ejemplo de sacrificio, constancia y amor. A mi abuela Julia, por enseñarnos lo que es el amor incondicional. A mi abuelo Julián, que sé que se leerá esta tesis de principio a fin, por demostrarnos con sus logros cómo, por duro que parezca el camino, con afán de superación y fuerza de voluntad podemos conseguir lo que nos propongamos.

A mis hermanos, Rocío y Pepe, por ser mi mejor apoyo. A Rocío, porque sobran las palabras cuando con la mirada se es capaz de hablar. A Pepe, por ser mi ojito derecho, por su alegría, empatía y buen humor. Agradezco que hayáis estado siempre a mi lado, no solo en este logro, sino también en los baches del camino. Gracias porque sin daros cuenta, me habéis enseñado lo que es querer de manera incondicional.

A mis padres, por inculcarme valores tan importantes como perseverancia, profesionalidad, superación y dedicación al trabajo. Por inspirarme y animarme a ser mejor cada día. A mi padre, por enseñarme que no hay que conformarse, que siempre se puede aspirar a más. A mi madre, por ser mi mejor guía, en lo profesional y en lo personal. Me gustaría agradecerles el sacrificio y disposición constante para darnos a mis hermanos y a mí las mejores oportunidades.

A David, por hacer mi vida más feliz y fácil. Por su apoyo absoluto a lo largo de los años, su paciencia, buena disposición, sentido del humor y capacidad de hacerme ver siempre el lado bueno de las cosas.

Por último, me gustaría hacer una mención especial a mi abuela Lola, porque no hay día que no piense en ella y en lo afortunada que fui de tenerla como abuela. Un

ejemplo, nexo y guía para toda la familia. Aunque no pueda estar presente, sé que siempre ha estado orgullosa de mí.

ÍNDICE

I. RESUMEN	3
1. Resumen	3
2. Abstract.....	6
II. INTRODUCCIÓN	11
1. Síndrome de Sjögren: Historia y definición.....	11
2. Epidemiología del síndrome de Sjögren primario (SSp)	12
3. Etiopatogenia del SSp.....	13
4. Manifestaciones clínicas.....	19
5. Diagnóstico: Criterios diagnósticos	30
6. Manifestaciones orales y complicaciones	33
7. Tratamiento del SSp.....	40
III. JUSTIFICACIÓN.....	45
IV. HIPÓTESIS.....	49
1. HIPÓTESIS GENERAL	49
2. HIPÓTESIS ESPECÍFICAS	49
V. OBJETIVOS.....	50
1. OBJETIVO PRINCIPAL	50
2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	50
VI. MATERIAL Y MÉTODOS. RESULTADOS.....	53
ARTÍCULO 1	55
ARTÍCULO 2	67
ARTÍCULO 3	77
VII. DISCUSIÓN	86
1. Lesiones de la mucosa oral en pacientes con SSp respecto a la población general.....	86
2. ¿Cuáles son las lesiones más frecuentes de la mucosa oral en los pacientes con SS?.....	88
3. Factores predisponentes de la aparición de lesiones orales en el SSp	89
4. Lesiones orales y sintomatología asociada en el SSp.....	92
5. Lesiones orales y niveles de flujo salival.....	92
6. Candidiasis oral y SSp.....	93
7. Manifestaciones clínicas de la candidiasis oral en el paciente con SSp.....	95
8. Candidiasis oral y su relación con el flujo salival.....	97
9. Candidiasis clínica oral y síntomas orales en el SSp.....	98
10. Candidiasis clínica, UFC / mL y SSp.....	99
11. UFC / mL, flujo salival y niveles de pH.....	100

12. Limitaciones, puntos fuertes e implicaciones clínicas.....	102
VIII. CONCLUSIONES	105
IX. BIBLIOGRAFÍA.....	108

RESUMEN



I. RESUMEN

1. Resumen

“Lesiones orales en el paciente con síndrome de Sjögren primario”

Introducción: El síndrome de Sjögren es una enfermedad sistémica, crónica y autoinmune que se caracteriza por un infiltrado linfocitario y una destrucción subsecuente de las glándulas exocrinas, lo que conlleva a una disminución del flujo lacrimal y salival. Su etiología es desconocida, aunque se considera de base multifactorial. Se clasifica en síndrome de Sjögren primario cuando aparece como una enfermedad aislada y secundario cuando dichas alteraciones se asocian a otras enfermedades autoinmunes como la artritis reumatoide, el lupus eritematoso sistémico o la esclerodermia. La evidencia científica acerca de las manifestaciones orales en el síndrome de Sjögren primario se ha centrado en estudiar la xerostomía e hiposialia, sin embargo, hay pocos datos acerca de la prevalencia, tipo y factores predisponentes de las lesiones de la mucosa oral. Hasta la fecha, no existía una visión global de cuáles eran las lesiones orales más comunes en estos pacientes ni si dichas lesiones aparecían con mayor frecuencia que en la población general. Del mismo modo no se habían estudiado los posibles factores de riesgo asociados a las mismas.

Objetivos: El objetivo general de esta tesis doctoral es valorar la presencia de lesiones orales en los pacientes con síndrome de Sjögren primario. Los objetivos específicos son: realizar una revisión sistemática de la presencia de lesiones orales en pacientes con síndrome de Sjögren y compararlas (cuando estaba disponible) con un grupo control (*estudio 1*); comparar la presencia de lesiones orales en pacientes con síndrome de Sjögren primario respecto a un grupo control y estudiar los factores predisponentes para la aparición de dichas lesiones en estos pacientes (*estudio 2*); e investigar la asociación entre la presencia de *Candida albicans* y lesiones clínicas de candidiasis oral con los niveles de flujo y pH salival y determinar los factores de riesgo asociados a sufrir candidiasis oral en estos pacientes (*estudio 3*).

Material y métodos: En el *estudio 1* se realizó una exhaustiva búsqueda de la literatura publicada en distintas bases de datos: Pubmed, Scopus, Web of Science y Cochrane Database. Para la búsqueda y análisis de todos aquellos estudios relevantes que

cumpliesen nuestros criterios de inclusión (hasta el 1 de septiembre 2017) se siguieron las normas PRISMA-P (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses Protocols*) para revisiones sistemáticas. Para el *estudio 2* se llevó a cabo un estudio transversal caso-control. Además, se siguieron las guías STROBE para estudios observacionales. Todos aquellos pacientes atendidos de manera consecutiva en distintos servicios de reumatología de la Comunidad de Madrid entre octubre del 2015 y junio del 2017 fueron invitados a participar. Los criterios de inclusión fueron: ser mayor de 18 años y estar diagnosticado de síndrome de Sjögren primario según los criterios del consenso americano-europeo del 2002. Fueron excluidos todos aquellos pacientes que presentaban dificultades físicas o psicológicas para acudir a la Facultad de Odontología o alguna otra enfermedad autoinmune. El grupo control consistió en pacientes seleccionados de forma consecutiva, similares en edad y sexo, que acudieron a distintos centros de salud de la Comunidad de Madrid para revisiones médicas rutinarias, no relacionadas con patología oral. Los criterios de exclusión fueron: pacientes en tratamiento con corticoesteroides, antifúngicos o antibióticos y/o una historia de enfermedad sistémica autoinmune. Se detalló la localización, el tamaño y apariencia, tiempo de evolución y sintomatología de las lesiones de la mucosa oral en estos pacientes. Un especialista en medicina oral recogió la saliva estimulada y no estimulada en los pacientes con síndrome de Sjögren primario. Se definió hiposalivación cuando la saliva estimulada era inferior a 0,7 mL / min y la saliva no estimulada inferior a 0,1 mL / min. Para el *estudio 3*, se analizó la presencia de *C. albicans* en los pacientes con síndrome de Sjögren primario mediante un hisopo de algodón estéril el cual se frotaba sobre el dorso lingual y se transfería a un vial. Todas las muestras fueron tomadas por un especialista en medicina oral previo a la toma de saliva y analizadas en el laboratorio de microbiología de la Facultad de Odontología. Las colonias de *C. albicans* se contabilizaron en UFC / mL. Para medir el pH salival se utilizó un pH metro.

Resultados: Los resultados del *estudio 1* mostraron que los pacientes con síndrome de Sjögren presentaban más lesiones orales que un grupo control sano. Las lesiones orales más frecuentemente registradas fueron la queilitis angular, la glositis atrófica, la estomatitis aftosa recurrente y la lengua fisurada. En el *estudio 2* comparado con el grupo control, los pacientes con síndrome de Sjögren primario eran 3,95 veces más propensos a tener lesiones orales. Un 57,4% de los pacientes tenían algún tipo de lesión oral frente

un 25,4% de los pacientes en el grupo control. La media de lesiones orales fue considerablemente mayor en el grupo estudio. Las más comunes fueron la candidiasis, lesiones traumáticas, aftas y lengua fisurada. En el grupo estudio se encontró una asociación estadísticamente significativa entre la presencia de manifestaciones sistémicas asociadas al síndrome de Sjögren primario e historia de agrandamiento parotídeo con la aparición de lesiones orales. En el *estudio 3* los pacientes con síndrome de Sjögren primario y candidiasis oral tuvieron niveles más bajos de saliva comparado con aquellos sin signos clínicos de candidiasis, encontrándose una asociación estadísticamente significativa entre la aparición de candidiasis clínica oral y la hiposaliva de saliva estimulada. Además, se encontró una correlación negativa, estadísticamente significativa entre las UFC / mL de *C. albicans* y los niveles de saliva estimulada y no estimulada.

Conclusiones: La presencia de lesiones orales es más común y frecuente en los pacientes con síndrome de Sjögren. En concreto, los pacientes con síndrome de Sjögren primario presentan más lesiones orales que la población general, especialmente candidiasis, lesiones traumáticas, aftas y lengua fisurada. Por otro lado, un flujo saliva disminuido puede predisponer a estos pacientes a un sobrecrecimiento de *C. albicans*, lo cual puede manifestarse con signos clínicos intraorales. El odontólogo debe saber cuáles son las lesiones orales más frecuentes en el síndrome de Sjögren para poder prevenir, diagnosticar y tratarlas correctamente, y por tanto mejorar la calidad de vida de estos pacientes.

2. Abstract

“Oral lesions in primary Sjögren’s syndrome”

Introduction: Sjögren’s syndrome is a systemic, chronic, and autoimmune disease characterized by lymphocytic infiltration of the salivary and lacrimal glands, which leads to a decreased salivary and lacrimal flow. Although it is considered a multifactorial disease, its aetiology is yet unknown. Sjögren’s syndrome is classified as primary Sjögren’s syndrome, when it appears as an isolated disease, or secondary when it is associated with another autoimmune condition, such as rheumatoid arthritis, systemic erythematous lupus, or scleroderma. The scientific evidence about oral manifestations in primary Sjögren’s syndrome has focused on xerostomia and hiposialia. There are only few studies about prevalence, type, and risk factors of oral mucosal lesions. To date, there had not been a global overview of which were the most common oral lesions in these patients, or whether these lesions appeared more frequently than in the general population. Similarly, the possible risk factors associated with them had not been studied.

Objectives: The general objective of this doctoral thesis is to assess the presence of oral lesions in patients with primary Sjögren's syndrome. The specific objectives are: to carry out a systematic review of the presence of oral lesions in patients with Sjögren's syndrome and to compare them (when available) with a control group (*study 1*); to compare the presence of oral lesions in patients with primary Sjögren's syndrome with a control group and to study the predisposing factors for the appearance of these lesions in these patients (*study 2*); to investigate the association between the presence of *Candida albicans* and clinical lesions of oral candidiasis with salivary flow and pH levels and to determine the risk factors associated with suffering from oral candidiasis in these patients (*study 3*).

Material and Methods: In *study 1*, an exhaustive search of the published literature in different databases was carried out: Pubmed, Scopus, Web of Science and Cochrane Database, according to the *PRISMA-P (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis Protocols)* for the search and analysis of all relevant studies that met our inclusion criteria (until September 1st, 2017). For *study 2*, a case-control cross-sectional study was conducted following the STROBE guidelines for observational

studies. All patients who consecutively attended different rheumatology services of the Community of Madrid between October 2015 and June 2017 were invited to participate. In order to be included, patients had to be older than 18 years and had to have been diagnosed with primary Sjögren's syndrome according to the 2002 American-European criteria. All patients with physical or psychological difficulties in attending the Faculty of Odontology or some other autoimmune disease were excluded. The control group consisted of consecutively selected patients, similar in age and gender, who attended different health centers in the Community of Madrid for routine medical check-ups, not related to oral pathology. Exclusion criteria were patients receiving corticosteroid, antifungal or antibiotic treatment and / or a history of systemic autoimmune disease. The location, size and appearance, time of evolution and symptoms of oral mucosal lesions these patients were detailed. Stimulated and unstimulated saliva was collected by an oral medicine specialist in patients with primary Sjögren's syndrome. Hyposalivation was defined when stimulated saliva was lower than 0.7mL / min and unstimulated saliva was lower than 0.1mL / min. For *study 3*, the presence of *C. albicans* was analysed in patients with primary Sjögren's syndrome using a sterile cotton swab which was rubbed along the dorsal surface of the tongue and transferred to a vial. All samples were taken by a specialist in oral medicine prior to taking saliva and analysed in the microbiology laboratory of the Faculty of Dentistry. Colonies of *C. albicans* were counted in CFU / mL. To measure salivary pH, a pH meter was used.

Results: The results of *study 1* showed that patients with Sjögren's syndrome had more oral lesions than a healthy control group. The most frequently recorded were angular cheilitis, atrophic glossitis, recurrent aphthous stomatitis, and fissured tongue. In *study 2* compared to the control group, patients with primary Sjögren's syndrome were 3.95 times more likely to have oral lesions. 57.4% of the patients had some type of oral lesion compared to 25.4% of the patients in the control group. Therefore, the mean of oral lesions was considerably higher in the study group. The most common were candidiasis, traumatic lesions, aphthae, and fissured tongue. In the study group, a statistically significant association was found between the presence of systemic manifestations associated with primary Sjögren's syndrome and a history of parotid enlargement with the appearance of oral lesions. In *study 3*, patients with primary Sjögren's syndrome and oral candidiasis had lower levels of saliva compared to those without clinical signs of

candidiasis, finding a statistically significant association between the appearance of oral clinical candidiasis and hiposialia of stimulated saliva. In addition, a statistically significant negative correlation was found between *C. albicans* CFU / mL and stimulated and unstimulated saliva levels.

Conclusions: The presence of oral lesions is more common and frequent in patients with Sjögren's syndrome. Patients with primary Sjögren's syndrome have more oral lesions than the general population, especially candidiasis, traumatic lesions, and fissured tongue. In addition, a decreased salivary flow may predispose these patients to an overgrowth of *C. albicans*, which may manifest with intraoral clinical signs. Dentists must know which are the most frequent oral lesions in Sjögren's syndrome to prevent, diagnose and treat them correctly, and therefore improve the quality of life of these patients.

INTRODUCCIÓN



II. INTRODUCCIÓN

1. Síndrome de Sjögren: Historia y definición

El síndrome de Sjögren (SS) es una enfermedad sistémica, crónica y autoinmune. Se caracteriza por un infiltrado inflamatorio linfocitario que afecta a las glándulas exocrinas, principalmente a las glándulas salivales y lacrimales, dando lugar a una disminución del flujo salival y lacrimal. Además, puede cursar con diferentes manifestaciones extraglandulares, que condicionan el pronóstico de la enfermedad (Del Papa y Vitali, 2018). Existen dos tipos de SS: SS primario (SSp) y SS secundario (SSs). Mientras que el SSp aparece como una entidad única, el SSs se acompaña de otras enfermedades autoinmunes, las más frecuentemente asociadas son la artritis reumatoide, el lupus eritematoso sistémico y la esclerosis sistémica (Zhang y cols., 2019).

Henrik Sjögren nació el 23 de julio de 1899 en el pequeño pueblo sueco de Köping. En junio de 1930, durante su tercer año de especialidad en oftalmología, Henrik Sjögren estudió el caso de una mujer de 49 años, con reumatismo crónico desde hacía seis años con afectación principalmente de las manos. Dicha paciente, también refería picor y ardor en los ojos, sensación de cuerpo extraño y sequedad ocular. La mujer era incapaz de generar lágrimas cuando lloraba, y más tarde, desarrolló sequedad bucal, lo que le imposibilitaba tragar la comida si no la acompañaba de líquidos. También refería dificultades para sudar. En la exploración física, Sjögren encontró lo que entonces se denominaba “queratitis filiforme” (inflamación de la córnea que cursa con excrecencias de material mucoso, adherido al epitelio corneal y se asocia con una deficiencia de la película lagrimal). Al terminar sus estudios, se mudó a Estocolmo, donde examinó a 19 pacientes, todas mujeres, de edades comprendidas entre 29 y 72 años, con signos y síntomas similares. El 8 de mayo de 1933, presentó este material para la defensa de su tesis doctoral “El conocimiento de la queratoconjuntivitis”, en la cual describió la disminución de la producción lacrimal como la principal anomalía en estos pacientes, lo que llevaba a ulceraciones oculares. Propuso el término “queratoconjuntivitis”, en lugar de queratitis filamentosa o filiforme.

A principios de 1940, el epónimo “síndrome de Sjögren” comenzó a ser utilizado en la literatura médica, y en 1943 su tesis fue traducida al inglés. En 1951, Henrik Sjögren

publicó una serie de casos con 82 pacientes, de los cuales un 62% presentaban además artritis. A partir de entonces, se reconoció su logro, y fue galardonado como miembro honorario de varias sociedades médicas (Rehman, 2003).

2. Epidemiología del síndrome de Sjögren primario (SSp)

El SS es una patología que, como la mayoría de las enfermedades autoinmunes, tiene una clara predilección por el sexo femenino. Según los diferentes estudios analizados, se establece una proporción mujer: hombre tan variable como de 20:1 a 9:1. Suele aparecer entre la cuarta y sexta décadas de la vida, aunque puede manifestarse a cualquier edad (Patel y Shahane, 2014; Maślińska y cols., 2015; Maciel y cols., 2017). La media de edad de aparición en las mujeres ronda los 56 años, mientras que en hombres suele ser a partir de los 65 años (Qin y cols., 2014).

Los resultados de los estudios epidemiológicos con respecto al SSp son bastante dispares, principalmente debido a la falta de unos criterios estandarizados. El metaanálisis más completo y reciente acerca de la epidemiología del SSp fue el realizado por Qin y cols. en 2014. En él se incluyeron 21 estudios publicados entre 1995 y 2013, de los cuales, un total de seis artículos considerados de buena calidad analizaban la incidencia del SSp, estableciendo una incidencia de 6,92 por 100.000 personas al año. En cuanto a la prevalencia, analizaron los 15 artículos restantes, estableciendo una prevalencia de 60,82 casos por 100.000 habitantes. De los 15 estudios, 11 fueron realizados en Europa, obteniendo un índice de prevalencia de 71,22 por 100.000 habitantes. Es importante tener en cuenta, tal y como los autores puntualizan, la gran heterogeneidad de los estudios analizados (Qin y cols., 2014).

En esa misma línea, también en 2014, Patel y Shahane publicaron en *Clinical Epidemiology* un artículo acerca de la epidemiología del SS. Los autores obtienen resultados similares al trabajo de Qin y colaboradores (2014) y concluyen que, a diferencia de otras enfermedades autoinmunes, existen casos de SS sin un diagnóstico correctamente realizado, debido a la falta de aceptación de unos criterios de clasificación, así como la ausencia de unos síntomas específicos al inicio de la enfermedad. La falta de

unos criterios de clasificación universalmente aceptados a lo largo de los años, la lenta aparición de los síntomas iniciales de la enfermedad, así como la amplia variedad de estos, determina un importante retraso en el tiempo de diagnóstico de los pacientes con SS. Según la Fundación del Síndrome de Sjögren, son necesarios casi unos tres años desde el inicio de los síntomas para conseguir diagnosticar correctamente la enfermedad (Vivino y cols., 2019).

En España, en el año 2005 se creó un grupo de estudio de enfermedades autoinmunes (GEAS) que incluía 20 centros. En junio de 2012 contaban con un total de 921 pacientes con SSp según los criterios americano-europeos del 2002 (AECG-2002), de los cuales un 94% eran mujeres, y un 6% hombres. El ratio mujer: hombre era de 13:1 y la edad media de 53,81 años (Ramos-Casals y cols., 2014). Los datos más recientes son del 2015, momento en que la Sociedad Española de Reumatología creó el primer registro nacional de pacientes con SSp (SJÖGREN-SER). En él se registraron un total de 437 pacientes con diagnóstico de SSp según los criterios AECG-2002, atendidos en 33 consultas de reumatología españolas. El 95,19% eran mujeres y la media de edad fue de 58,63 años (Fernández-Castro y cols., 2016).

Aunque la edad media de aparición del SSp se establece entre los 40-60 años, es frecuente que también lo haga en edades mayores. En un estudio de cohortes prospectivo realizado en Italia entre los años 1990 y 2007, que incluyó 322 pacientes, se pudo observar como el SSp aparecía en un 6% en adultos mayores de 65 años (Botsios y cols., 2011). Del mismo modo existe otro trabajo, realizado por García-Carrasco y cols. (1999), con un total de 223 pacientes con SSp, de los cuales un 14% presentó la enfermedad entre los 70 y los 87 años.

3. Etiopatogenia del SSp

El SSp se considera una enfermedad multifactorial, aunque la etiología sigue siendo desconocida. La teoría más aceptada propone una predisposición genética subyacente en estos pacientes, que junto con mecanismos epigenéticos y factores ambientales contribuyen al desarrollo de la enfermedad (Imgenberg-Kreuz y cols., 2019).

3.1 Predisposición genética

Debido a que el SSp se da predominantemente en mujeres, se ha estudiado, con resultados poco esclarecedores si el cromosoma X podría estar involucrado en el desarrollo de esta patología. Sin embargo, como en muchas otras enfermedades autoinmunes, la asociación genética más fuerte en el SSp se ha encontrado con el Complejo Mayor de Histocompatibilidad (CMH). Entre los años 70 y 80 se demostró por primera vez que existía una implicación genética en la patogénesis del SS y que la susceptibilidad a la enfermedad estaba asociada con el CMH clase II del sistema HLA. Hasta la fecha, las asociaciones más significativas han sido con los alelos DR2 y DR3; además se ha encontrado una fuerte relación entre los autoanticuerpos anti-Ro/SSA y anti-La/SSB y aquellos pacientes con alelos DRB1*03, DQB1*02, DQw1 y DQw2 (Imgenberg-Kreuz y cols., 2019). Dicha expresión de antígenos HLA-DR también se ha visto en las células epiteliales salivales de los pacientes con SSp (Bayetto y Logan, 2010; Maślińska y cols., 2015).

Por otro lado, los estudios realizados con relación al genoma humano han revelado factores genéticos no ligados con el CMH. Entre ellos, se ha estudiado la asociación entre el gen que codifica para el factor regulador del interferón 5 (IRF5) y el SS, el cual ha sido implicado en otras enfermedades autoinmunes como la artritis reumatoide. El IRF5 pertenece a un grupo de factores de transcripción con múltiples funciones, como son la activación del interferón tipo I (IFN1) mediada por virus, la modulación del crecimiento celular, la diferenciación, la apoptosis y la actividad del sistema inmunitario. El transductor de señal y activador de la transcripción 4 (STAT4) es uno de los primeros factores de transcripción descubiertos que tienen un polimorfismo asociado con el SS. Otros genes estudiados son el que codifica para la interleuquina 12A (IL12A), el gen que codifica para el receptor 1 del factor de necrosis tumoral (RFNT1) y el gen que codifica para el factor activador de linfocitos B (BAAF) (Cruz-Tapias y cols., 2012; Le Dantec y cols., 2012).

3.2 Mecanismos epigenéticos

Para entender cómo la interacción entre la predisposición genética y distintos factores ambientales pueden dar lugar a enfermedades crónicas autoinmunes,

incluyendo el SSp, es fundamental entender el papel de la epigenética, es decir, el estudio de los mecanismos que regulan la expresión de los genes. Las modificaciones en la expresión de los genes comprenden cambios mitóticos heredables que pueden influenciar el fenotipo sin necesariamente alterar la secuencia del ADN. Aunque las marcas epigenéticas son bastante estables a lo largo del tiempo, son lo suficientemente dinámicas para cambiar en respuesta a estímulos, tanto internos como externos. La regulación epigenética se lleva a cabo fundamentalmente mediante la modificación de histonas, la metilación del ADN, y la transcripción de ARN no codificante. Estos mecanismos están cobrando especial importancia en la patogenia del SS al haberse observado anomalías y alteraciones en la regulación epigenética de estos pacientes (Imgenberg-Kreuz y cols., 2019).

En definitiva, los estudios genéticos y epigenéticos revelan la gran complejidad del SSp. La asociación más fuerte de momento es con los genes HLA II, lo cual se refleja en la presentación de antígenos a las células T CD4 y la subsecuente activación inmune, mecanismo importante en el desarrollo de la enfermedad. Las asociaciones entre IRF5 y STAT4 en el IFN1 están en concordancia con la hipometilación del ADN y la sobreexpresión de genes inducidos por dicho IFN presente en distintos tipos de células en el SSp (Imgenberg-Kreuz y cols., 2019).

3.3 Infecciones virales

Se han descrito distintos virus que podrían estar implicados en la etiología del SSp como son el virus de Epstein-Barr (VEB), el citomegalovirus (CMV), el virus del herpes simple (6 y 8), los retrovirus como el virus linfotrópico de células T humanas tipo 1 (VLTH-1) y el VIH, el virus de la hepatitis C (VHC) y el de la hepatitis G. Todos ellos tienen en común la afinidad por las glándulas exocrinas y la capacidad para infectar células epiteliales y linfoides, además de presentar mecanismos capaces de eludir la respuesta inmune. Se cree que en un individuo con predisposición genética una infección viral podría contribuir al desarrollo y cronicidad de las alteraciones inmunes características del SSp (García-Carrasco y cols., 2003).

Ya en la década de los noventa, se vio que algunos virus (concretamente el VLTH-1, VIH y VHC) podían producir por sí mismos una patología similar al síndrome seco e

incluso un infiltrado linfocitario de las glándulas salivares dando lesiones parecidas a las que se observan en el SSp (Haddad y cols., 1992; Itescu y Winchester, 1992). De todos ellos, se ha demostrado que el VHC provoca síntomas muy similares al SSp, por lo que la mayoría de los criterios de clasificación consideran la infección activa de VHC en sus criterios de exclusión. La posible implicación vírica en el SSp es una vía que sigue estudiándose, ya que se ha detectado latencia en las glándulas salivales de numerosos virus sialotropos, anticuerpos contra antígenos virales (VEB, CMV, VLTH-1, VIH, VHC y Parvovirus B19) en pacientes con SS, así como genoma de algunos virus en el fluido salival (VEB, VLTH-1, VHC) (García-Carrasco y cols., 2003; Bayetto y Logan, 2010; Maślińska y cols., 2015).

3.4 Hormonas sexuales

La alta incidencia del SS en mujeres en comparación a los hombres sugiere, según algunos autores, que las propiedades inmunes de las hormonas sexuales podrían estar involucradas en el desarrollo del SS (Talal, 2000). La relación andrógenos-estrógenos modula la respuesta inmune celular (respuesta inmune mediada en su mayoría por linfocitos T, involucrada a su vez en la disfunción de las glándulas exocrinas). Los estrógenos intervienen en el crecimiento linfocítico, diferenciación, proliferación y presentación de antígenos, producción de citoquinas (polipéptidos mediadores de la inflamación producidos por linfocitos T, macrófagos y otras células inmunes y anticuerpos), supervivencia celular y apoptosis. El nivel de estrógenos desciende durante la menopausia y es ahí cuando las mujeres son más propensas a desarrollar SS. Por otro lado, la prolactina es una hormona proinflamatoria que estimula la actividad de estrógenos, y en niveles elevados inhibe su producción. La prolactina está involucrada en la proliferación de linfocitos T, inducción de los receptores de expresión interleuquina-2 (IL-2), la producción y estimulación de interferón gamma (IFN- γ), y estimulación de producción de anticuerpos. Las citoquinas liberadas por los linfocitos T, atraen las células inmunitarias hacia las células epiteliales ductales y acinares de las glándulas salivales. La prolactina es en parte responsable de modular dicha liberación de citoquinas, por ello, algunos autores proponen que la relación estrógeno-prolactina puede afectar la respuesta inmune, y estar involucrada en el desarrollo del SS (Taiym y cols., 2004).

3.5 Factores inmunológicos

Como se ha expuesto anteriormente, se cree que el SS tienen una predisposición genética, que, junto con un ambiente favorable, provoca un fallo en la función inmune innata y/o adaptativa en estos pacientes, produciendo un infiltrado linfocitario mediado por linfocitos T que afecta a los tejidos glandulares y extraglandulares. Además, esta alteración inmunitaria da lugar a la producción de distintas citoquinas, a la hiperestimulación de linfocitos B y a la producción de autoanticuerpos (Vivino y cols., 2019). En un principio se consideró que las células T eran las protagonistas del proceso autoinmune, pero cada vez existe mayor evidencia de que las células B también juegan un papel importante en la fisiopatología del SS. De hecho, la composición del infiltrado linfocitario local, característica histológica principal de este síndrome, varía según la gravedad de la lesión. Mientras que las células T predominan en lesiones leves, las células B lo hacen en lesiones severas (Tzioufas y cols., 2012; Nair y Singh, 2017). De forma resumida, se podría decir que ante una predisposición genética y un desencadenante ambiental y/u hormonal se produce un daño epitelial de naturaleza autoinmune. Al producirse una alteración en las células epiteliales glandulares, se liberan una serie de quimiocinas y moléculas de adhesión que desencadenan la migración de células dendríticas plasmocitoides y linfocitos T y B a las glándulas exocrinas. En las glándulas exocrinas, las células dendríticas producirán altos niveles de interferón, que a su vez causarán una mayor acumulación de linfocitos en este tejido y su consecuente activación. El interferón estimula la producción de BAFF por las células epiteliales, las células dendríticas y las células T. A su vez, el BAFF es una citoquina que promueve la maduración de las células B inmaduras dando lugar a las células B activas que secretarán autoanticuerpos localmente (Nair y Singh, 2017).

Aunque todavía no existe un consenso claro en la literatura sobre la presencia de un tipo específico de citoquina involucrada, se cree que las citoquinas secretadas por las células T que infiltran las glándulas juegan un papel clave en el desarrollo de la enfermedad. Estas citoquinas incluyen a las producidas por las células T helper 1 (Th1) como el IFN- γ e IL-2, así como la interleuquina-10 (IL-10), interleuquina-6 (IL-6) y el factor de crecimiento tumoral beta (TGF- β). Las citoquinas producidas por células T helper 2 (Th2) como la interleuquina-4, interleuquina-5 e interleuquina-13, dominan en

las lesiones tempranas del SS, mientras que las citoquinas producidas por células Th1 se asocian con etapas posteriores del síndrome. La IL-6 es una de las citoquinas cuyo mecanismo de acción es de los mejor entendidos actualmente, lo cual abre una puerta para nuevos tratamientos (Del Papa y Vitali, 2018; Moreno-Quispe y cols., 2020).

El BAFF pertenece a la familia del factor de necrosis tumoral (FNT) y es una proteína mediadora que ejerce importantes funciones reguladoras en la maduración, supervivencia y diferenciación de los linfocitos B, así como en el desarrollo de órganos linfoides mediante su interacción con distintos receptores. En el SS se produce una expresión anormal de BAFF lo que lleva a la estimulación de linfocitos B autorreactivos y un microambiente propicio para la interacción entre citoquinas, células epiteliales, células dendríticas, linfocitos T y linfocitos B hiperactivos, que en conjunto causan anomalías de la regulación de la respuesta inmune. En diferentes estudios se ha sugerido que el BAFF está involucrado tanto en el inicio como en el mantenimiento de la alteración en la regulación de las células B, frecuentemente observada en el SS. La hiperreactividad de las células B se expresa a nivel glandular mediante la síntesis local de inmunoglobulinas, factor reumatoide (FR) y varios anticuerpos como anti-Ro/SSA y anti-La/SSB, y mediante la presencia de linfocitos T activos en el infiltrado linfocitario. A medida que el proceso inflamatorio evoluciona se produce una destrucción de los acinis que conlleva la hipofunción glandular (Rischmueller y cols., 2016; Nair y Singh, 2017).

La siguiente tabla muestra un resumen de todos los mecanismos, células y factores inmunológicos que intervienen en el SSp.

Tabla 1. Mecanismos inmunológicos involucrados en el SS. Tabla tomada del estudio de Tzioufas y cols. 2012.

Procesos/respuestas inmunes	Características de las células epiteliales de glándulas salivales	
Inmunidad Innata	Receptores de tipo Toll	TLR-1, TLR-2, TLR-3, TLR-4, TLR-7, TLR-9, CD91
Migración células inmunes	Adhesión	ICAM-1/CD54, VCAM/CD106, E-selectina CMH clase I (HLA-ABC) CMH clase II (HLA-DR, HLA-DP, HLA-DQ)
Activación de las células T	Presentación de Antígenos Co-estimuladora	B7-1(CD80) BT-2(CD86) PD-L1 CD40 BAAF CD40
Supervivencia células B, maduración y diferenciación	Citoquinas	IL-1, IL-6, FNT α , IL-18 (proactiva), BAFF, adiponectina, CCL37MIP-1 α , CCL4/MIP-1 β , IL-8, CCL5/RANTES, CCL20/LARC, STCP-
Expansión/perpetuación/organización de infiltrados	Atracción de células T/ Centros formadores de citoquinas	1/MDC, CXCL-9/Mig, CXCL-10/IP-10, CXCL12/SDF-1, CXCL13/BCA-1, CXCR3, CCL17/TARC, CCL19/ELC CC121/SLC/TCA Fas, FasL
Exposición de autoantígenos intracelulares	Muerte por apoptosis Secreción exosoma	

4. Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones clínicas en el SS pueden dividirse en glandulares y extraglandulares (Díez-Morrondo y cols., 2010).

4.1 Manifestaciones glandulares

La principal característica del SS es la afectación de las glándulas salivales y lacrimales. Sin embargo, otras glándulas exocrinas, como las cutáneas o faríngeas, entre otras, también pueden verse afectadas (Díez-Morrondo y cols., 2010).

- Afectación ocular

La xeroftalmia u ojo seco, es uno de los síntomas más frecuentes. En un estudio reciente realizado por el registro español SJÖGREN-SER el 85% de los pacientes refirieron tener ojo seco o muy seco. En dicho estudio, el 94% tenía molestias oculares diarias y permanentes, 92% sensación de arena en los ojos y un 16% desarrolló úlceras corneales (Fernández-Castro y cols., 2018). En estos pacientes es frecuente observar sequedad ocular, flujo lacrimal disminuido, alteración de la composición de la lágrima, prurito, y sensación de cuerpo extraño, entre otras. La queratoconjuntivitis seca crónica además causa una superficie irregular en la córnea, que da lugar a un deterioro de la visión y aumenta el riesgo de sufrir infecciones recurrentes y úlceras en la córnea (Jonsson y cols., 2000; Díez-Morrondo y cols., 2010; Vivino y cols., 2019).

Para valorar la función lacrimal existen diferentes técnicas, la que más se utiliza es la prueba de *Schirmer*. Dicha prueba se puede realizar en ámbito ambulatorio y consiste en la introducción de una tira de papel estéril, en el tercio lateral del párpado inferior de cada ojo. Pasados 5 minutos se retira el papel y se mide cuánto del papel está húmedo. En condiciones normales el resultado es una humectación de 10mm o más de la tira y se considera que la prueba es positiva y altamente sugestiva de SS cuando la humectación es igual o inferior a 5mm (Rischmueller y cols., 2016; Vivino y cols., 2019).

Otra técnica complementaria es el uso de tintes, como es la *tinción con rosa de bengala*. Para ello se aplica un colorante en el fórnix conjuntival que permite visualizar las posibles alteraciones en el epitelio ocular o corneal. Normalmente se utiliza la *fluoresceína* para determinar la integridad del epitelio corneal, y tintes de rosa de bengala o *verde lisamina* para ver áreas dañadas de la córnea y evaluar la integridad de la conjuntiva (Díez-Morrondo y cols., 2010; Rischmueller y cols., 2016; Vivino y cols., 2019).

- Afectación oral

Sin duda, el síntoma principal en el SS es la sequedad oral. Al principio, los pacientes pueden notar sequedad bucal diurna o nocturna, de forma intermitente, o una sensación de “acorchamiento” la cual gradualmente se va haciendo más latente durante el día. Según avanza la enfermedad, es frecuente que estos pacientes necesiten estar constantemente bebiendo agua. La mucosa oral se traumatiza, y comienzan los signos de

dolor o molestias orales, lo cual puede derivar en glosodinia, alteraciones en el gusto (disgeusia), o disfagia y sensación de tener la garganta seca (Vivino y cols., 2019). Dicha sequedad se puede presentar como xerostomía (sensación subjetiva de sequedad oral) y/o hiposialia (disminución objetiva del flujo salival).

La tumefacción de las glándulas salivales afecta al 30-50% de los pacientes con SS y puede ocurrir en cualquier momento de la enfermedad. Existen dos formas de presentación:

- *Aguda*: suele resolverse en dos o tres semanas, se debe descartar una sobreinfección.
- *Crónica*: en estos casos se debe hacer un diagnóstico diferencial con un linfoma, en especial si es de consistencia dura, tiene una duración mayor a 12 semanas y se asocia a adenopatías (Díez-Morrondo y cols., 2010; Vivino y cols., 2019).

Para estudiar cómo funcionan las glándulas salivales se han utilizado distintas técnicas:

- La *gammagrafía* de las glándulas salivales valora las zonas afuncionales, mediante la utilización del radioisótopo tecnecio-99. Permite visualizar el tamaño, la posición y la forma de las glándulas salivales, además de valorar cómo funciona su mecanismo excretor en función de la captación y excreción del radioisótopo. Sin embargo, hoy en día no es una prueba muy utilizada.
- La *sialografía*, actualmente también en desuso por considerarse una técnica compleja e invasiva, permite ver las alteraciones en los conductos salivales.
- La *sialometría* es la prueba más sencilla para evaluar la sequedad oral de forma objetiva. Se debe citar al paciente a ser posible a primera hora de la mañana, e instruirle previamente en no cepillarse los dientes, comer, beber o fumar al menos 90 minutos antes de la cita. Para establecer el diagnóstico de SS según los criterios tanto del AECG-2002 como los más actualizados del 2016, solo se tiene en cuenta la saliva no estimulada (SNE). Para ello, se siguen las normas descritas por Navazesh en 1993. Sin embargo, teniendo en cuenta que es una técnica barata, sencilla de realizar, poco cruenta y que permite obtener mucha información, es interesante poder recoger en estos pacientes tanto la SNE como la saliva estimulada (SE). La SNE, ha de ser siempre

recogida en primer lugar, durante 15 minutos. El paciente debe estar relajado, mantener la boca ligeramente entreabierta y no tragar sino dejar caer toda la saliva generada en un recipiente. Para el estudio de la SE, se le entrega al paciente un chicle de parafina (o algún producto similar que estimule la secreción salival), el cual se le pide que mastique y del mismo modo, toda la saliva secretada se debe recoger en un recipiente durante 10 minutos. Los flujos salivales se cuantifican en mL / min. Como norma general, se define hiposialia, o flujo salival reducido, cuando los valores son inferiores a 0,1mL / min para la SNE e inferiores a 0,7mL / min para la SE (Navazesh, 1993; Navazesh y Kumar, 2008; Plemons y cols., 2014; Vivino y cols., 2019).

- Actualmente se utiliza poco la *ecografía parotídea*, y se usa más la *resonancia magnética*, ya que se obtienen mejores imágenes y permite identificar la presencia de posibles linfomas (Díez-Morrondo y cols., 2010; Rischmueller y cols., 2016).
- La *biopsia labial* se considera la prueba “gold standard” para confirmar el diagnóstico de SS, siendo imprescindible en aquellos pacientes que son negativos para anticuerpos anti-Ro y anti-La. La evidencia sugiere que debe realizarse en todos los pacientes con SS ya que proporciona información adicional para el pronóstico de afectación sistémica severa y desarrollo de linfoma. Este procedimiento es relativamente sencillo, se realiza bajo anestesia local y consiste en realizar una pequeña incisión en el labio inferior, para recoger entre 4 a 6 glándulas salivales menores, con una superficie de al menos 8mm² (Rischmueller y cols., 2016; Vivino y cols., 2019). La principal característica histológica del SS es el infiltrado linfocitario focal de las glándulas salivales (sialoadenitis focal linfocítica) con un focus score $\geq 1/4\text{mm}^2$, que se define como una colección de 50 o más linfocitos en 4mm² de tejido glandular. La sialoadenitis focal linfocítica se describió hace cincuenta años, y fue por primera vez considerada como un criterio diagnóstico para el SS en 1975. Desde entonces, un focus score $\geq 1/4\text{mm}^2$ se considera prueba diagnóstica para el SS (Vitali y cols., 2002; Shiboski y cols., 2016; Trevisani y cols., 2019; Vivino y cols., 2019). Con el tiempo, las glándulas exocrinas desarrollan atrofia acinar, hiperplasia ductal y un reemplazo de las células acinares con fibrosis y/o infiltración grasa que destruye la función glandular (Jonsson y cols., 2002; Al-Hashimi, 2005).

4.2 Manifestaciones extraglandulares

Aproximadamente, un 70% de los pacientes con SSp presentan además manifestaciones extraglandulares (Both y cols., 2017).

- *Afectación general*

El síntoma general más prevalente es la fatiga, la cual ocurre entre un 70-80% de los pacientes con SSp. Además, es frecuente observar dolor crónico, acompañado de fibromialgia y/o poliartralgia. El conjunto de estos síntomas, junto con la sequedad tanto oral como ocular puede causar un fuerte impacto en la calidad de vida de los pacientes, desencadenando también episodios de ansiedad, depresión y falta de concentración (Rischmueller y cols., 2016; Both y cols., 2017).

- *Afectación musculoesquelética*

Aproximadamente el 50% de los pacientes presentan artralgias (Kassan y Moutsopoulos, 2004). El patrón más común es una afectación poliarticular y generalmente simétrica. Es importante tener en cuenta que en un 60-70% de los casos el FR puede verse elevado, lo cual dificulta el diagnóstico diferencial con la artritis reumatoide (Vivino y cols., 2019).

Además del dolor en las articulaciones, son frecuentes las mialgias, en un 70% de los pacientes. Un 50% de los pacientes con SS presentan inflamación muscular subclínica, lo cual puede mostrarse como debilidad muscular, o incluso de manera asintomática, con la creatinfosfoquinasa ligeramente elevada (Kassan y Moutsopoulos, 2004; Vivino y cols., 2019).

- *Afectación neurológica*

La prevalencia de enfermedades neurológicas en el SS es de aproximadamente el 20%. El sistema nervioso periférico (SNP) se afecta con mayor frecuencia que el sistema nervioso central (SNC). Hasta en un 70% de los pacientes pueden observarse síntomas neurológicos como dolor de cabeza, disfunción cognitiva o desórdenes afectivos.

Las manifestaciones más frecuentes de afectación del SNP son la presencia de ataxia sensitiva, polineuropatía mixta y mononeuritis múltiple. En algunos casos puede coexistir más de una neuropatía. La neuropatía axonal suele ser la manifestación más común. El par craneal que con mayor frecuencia puede verse afectado es el nervio trigémino, sobre todo la rama maxilar de manera unilateral. Los síntomas principales son dolor facial de tipo lacerante o ardiente con una duración variable, que puede ir de segundos a minutos y que se desencadena ya sea de manera espontánea o tras algún estímulo como tocarse la cara, masticar, hablar o cepillarse los dientes. Otros síntomas comunes, cuando se afectan otros pares craneales, pueden ser la pérdida de audición y síntomas de patología vestibular, diplopía recurrente y la parálisis de Bell (Mori y cols., 2005; Vivino y cols., 2019). En algunos casos los síntomas neurológicos pueden ser la primera manifestación del SSp, incluso antes que el síndrome seco (Vivino y cols., 2019).

La afectación del SNC puede cursar con meningitis aséptica, mielitis transversa, alteraciones de la concentración y de la memoria, deterioro cognitivo y déficit motor. Las manifestaciones del SNC se asocian con una mayor afectación extraglandular y presencia de autoanticuerpos (Malinow y cols., 1985; Rossi y cols., 2006).

- *Afectación cutánea*

Las glándulas exocrinas de la piel, al igual que las salivales, se afectan por la infiltración linfocítica. En un 50% de los casos los pacientes pueden presentar piel seca o xerosis, lo cual puede preceder a los síntomas de síndrome seco (Kassan y Moutsopoulos, 2004).

La vasculitis cutánea, el fenómeno de Raynaud y el eritema anular son relativamente frecuentes en estos pacientes. El eritema anular en el SS es muy similar al que aparece en el lupus eritematoso, lo que aumenta la dificultad de diferenciar el SS de otras enfermedades autoinmunes. La vasculitis cutánea suele localizarse en las extremidades inferiores y suele asociarse con una mayor presencia de manifestaciones sistémicas. El fenómeno de Raynaud (enfermedad vascular en la cual hay una vasoconstricción fluctuante de los vasos sanguíneos de las extremidades como dedos de las manos y pies) se ve aproximadamente en el 13% los pacientes con SS, pero se debe

tener en cuenta que también se asocia frecuentemente con esclerodermia. Otras manifestaciones menos frecuentes son el liquen plano y el vitíligo (Kasper y cols., 2006; Jhorar y cols., 2018; Vivino y cols., 2019).

- *Afectación gastrointestinal y hepática*

Se han descrito distintas causas de las múltiples manifestaciones gastrointestinales en los pacientes con SS, como son el infiltrado linfocítico de la mucosa gastrointestinal o de glándulas exocrinas, las neuropatías autonómicas o en el caso del SSs por otras enfermedades autoinmunes asociadas. El 55% de los pacientes con SS suelen tener alguna manifestación gástrica (Al-Hashimi, 2001). La disfagia, a menudo descrita como la sensación de que la comida se queda estancada en la garganta o pecho, es uno de los síntomas más comunes. Además, estos pacientes pueden presentar indigestiones, náuseas, dispepsia, dolor epigástrico, reflujo gastroesofágico y diarrea crónica (esta última se ha descrito en un 13% de los pacientes con SS) (Al-Hashimi, 2005; Freeman y cols., 2005; Ebert, 2012; Vivino y cols., 2019).

- *Afectación pancreática*

Dependiendo del método de evaluación, se ha observado una alteración en la función pancreática en un abanico de un 36-63% de los pacientes. En términos generales la afectación del páncreas es rara, y en la mayoría de los casos se debe a una insuficiencia exocrina pancreática que suele ser asintomática (Vivino y cols., 2019).

- *Afectación hepática*

En un 10-40% de los pacientes con SS se han encontrado anomalías en las enzimas hepáticas, lo cual puede ser debido a distintas causas, por toxicidad a ciertos fármacos, cirrosis biliar primaria, hepatitis crónica autoinmune y colangitis esclerosante primaria. Como se ha descrito anteriormente, es importante realizar el diagnóstico diferencial con una hepatitis crónica por VHC en pacientes con síntomas de síndrome seco y resultados anormales en las pruebas de función hepática (Vivino y cols., 2019).

- Afectación renal

La enfermedad renal es poco frecuente en el SS, observándose sólo en un 5% de los pacientes. Las manifestaciones más comunes son la nefritis tubulointersticial y la acidosis renal tubular. Generalmente aparecen de manera asintomática, con pocos cambios en los resultados de laboratorio. La pérdida de función renal en estos pacientes es rara, y sólo en un 5-10% de los casos progresan a una enfermedad renal terminal (Vivino y cols., 2019). La glomerulonefritis, aunque mucho menos frecuente que en el lupus eritematoso sistémico, es otra de las posibles manifestaciones en el SS. Es una complicación seria, que puede aumentar el riesgo de mortalidad en estos pacientes. Además, se ha encontrado asociación entre sufrir glomerulonefritis y el desarrollo de linfomas en el SS (Kasper y cols., 2006; Díez-Morrondo y cols., 2010).

- Afectación pulmonar

Se da aproximadamente entre un 10 y 20% de los pacientes. Las más comunes son la enfermedad pulmonar intersticial y sequedad en la tráquea. En la mayoría de los casos, es de manera asintomática, aunque pueden producir disnea, tos seca y dolor pleurítico (Díez-Morrondo y cols., 2010; Vivino y cols., 2019).

- Afectación tiroidea

Un 15% de los pacientes con SS pueden presentar alteraciones autoinmunes del tiroides (Freeman y cols., 2005). Una revisión sistemática reciente concluyó que los pacientes con SS presentan mayor riesgo de sufrir alteraciones tiroideas que los controles (OR, 3,29; 95% IC [2,08–5,21]), tanto alteraciones tiroideas inmunológicas como no inmunológicas (Sun y cols., 2019).

- Asociación a linfomas

El SS se caracteriza por una hiperactivación de las células B, por ello presentan mayor riesgo de sufrir linfomas no-Hodgkin de estas células. El riesgo relativo de desarrollar un linfoma se ha estimado que es 15-20 veces superior a la población general, pero estudios recientes sugieren que estos resultados pueden ser más altos de lo que

realmente se observa. El tipo de linfoma más común en el SS es el linfoma de células B de bajo grado tipo MALT (de tejido linfoide asociado a mucosa). Además, el riesgo de sufrir un linfoma aumenta con el tiempo de evolución de la enfermedad. La localización más frecuente suele ser la parótida o glándulas submandibulares, aunque puede aparecer en otras zonas como estómago, tiroides o pulmones. Dado que la forma más frecuente de linfoma se presenta como una tumefacción persistente de las glándulas parótidas, es importante hacer el diagnóstico diferencial con otras causas comunes de agrandamiento parotídeo como la sialoadenitis inflamatoria de tipo autoinmune, infecciones u obstrucción de las glándulas, entre otras. El linfoma suele ser unilateral, persistente y en algunos casos indurado. Su pronóstico generalmente es bueno, sobre todo si es de subtipo MALT (Nocturne y cols., 2015).

- Alteraciones hematológicas

La anemia, pancitopenia y gammapatía monoclonal son las alteraciones hematológicas más frecuentes en los pacientes con SSp (Manganelli y cols., 2006). Uno de los datos analíticos más característicos del SS es la hipergammaglobulinemia policlonal (aumento del 25% del total de las proteínas plasmáticas), ya que refleja la hiperactividad linfocitaria característica de la enfermedad. Puede ocurrir en un 20-50% de los pacientes y se ha visto correlacionado con focus score más altos en la biopsia de glándulas salivales. Otra alteración relativamente frecuente es el aumento en los valores de velocidad de sedimentación (VSG) en aproximadamente un 20% de los pacientes (Ramos-Casals y cols., 2002; Shiboski y cols., 2018). Por otro lado, en un 5-15% de los pacientes se ha descrito el caso contrario, una hipogammaglobulinemia, lo cual puede relacionarse con la presencia de desórdenes linfoproliferativos (Ramos-Casals y cols., 2002).

- Alteraciones inmunológicas

La presencia de autoanticuerpos es una de las principales características del SS, y su detección tiene un papel importante a la hora de establecer el diagnóstico y clasificación de esta enfermedad (Shen y Suresh, 2017).

Los biomarcadores clásicos en el SS han sido cuatro autoanticuerpos: Anti-Ro/SSA, Anti-La/SSB, anticuerpos antinucleares (ANA) y FR, los cuales han sido ampliamente estudiados.

- *Anti-Ro/SSA, Anti-La/SSB*

Los autoanticuerpos más comunes en el SS son aquellos que van dirigidos contra los autoantígenos de ribonucleoproteínas Ro/La. Dependiendo del método de detección que se emplee, los anticuerpos Anti-Ro/SSA y Anti-La/SSB se encuentran en aproximadamente un 50-70% de los pacientes con SSp. Mientras que se pueden encontrar anticuerpos Anti-Ro/SSA ya sea de manera única o concomitante con anticuerpos Anti-La/SSB, la positividad de solo Anti-La/SSB es rara. Por ello, en los criterios diagnósticos más actuales del 2016, sólo se tienen en cuenta los autoanticuerpos Anti-Ro/SSA. En general, estos autoanticuerpos se han correlacionado con un diagnóstico a una edad más temprana, mayor duración de la enfermedad, disfunción de glándulas exocrinas más severa, agrandamiento parotídeo recurrente y mayor intensidad de infiltrado linfocítico de glándulas salivales menores, así como mayor prevalencia de manifestaciones extraglandulares (Shen y Suresh, 2017).

- *ANA*

Los ANA se detectan mediante inmunofluorescencia indirecta en células HEp-2, y son positivos en un 59-85% de los pacientes con SSp. Se ha visto que la presencia de ANA positivo suele verse más en mujeres y con una edad media de diagnóstico menor que en hombres. También se ha asociado con una mayor prevalencia de parotidomegalia recurrente y mayor frecuencia de manifestaciones extraglandulares como el fenómeno de Raynaud, vasculitis cutánea, afectación renal y articular, fiebre, adenopatías, citopenias y VSG >50mm/h, entre otras (Shen y Suresh, 2017).

- *FR*

Son anticuerpos IgM dirigidos contra la fracción constante de las inmunoglobulinas IgG. Se encuentra elevado en un 36-74% de los pacientes con SS. Dicho FR en el SS se ha asociado con edades más tempranas, sexo femenino y biopsia de

glándulas salivales positiva. Tanto la presencia como concentración de FR se ha relacionado con un mayor número de manifestaciones extraglandulares en el SS (Shen y Suresh, 2017).

Por último, mencionar otra serie de autoanticuerpos que están presentes tanto en el SS como en otras enfermedades autoinmunes:

- La prevalencia de *anticuerpos anticentrómeros (ACAs)* en el SS varía entre un 4% y un 27% cuando se detecta mediante inmunofluorescencia indirecta (Shen y Suresh, 2017).
- Los *anticuerpos antimitocondriales (AMA)* son positivos en menor medida, entre un 1,7% y 13% de los pacientes con SSp (Shen y Suresh, 2017).
- Del mismo modo, los *anticuerpos antipéptidos cíclicos citrulinados (Anti-CCP)* tiene una prevalencia en el SSp del 3% al 10% (Shen y Suresh, 2017).

Además de los anteriores, se han encontrado anticuerpos en modelos animales que posteriormente han sido confirmados en pacientes con SS, como son los *anticuerpos anti-SP1, anti-CA6 y anti-PSP*. Se ha propuesto que estos anticuerpos pudieran ser de utilidad para el diagnóstico del SS, particularmente en pacientes con anti-Ro/SSA y anti-La/SSB negativos (Shen y Suresh, 2017).

5. Diagnóstico: Criterios diagnósticos

Establecer el diagnóstico de SS es complejo, debido a que la mayoría de las manifestaciones iniciales son subjetivas y puede confundirse al principio con otras enfermedades o con efectos secundarios a determinados medicamentos. Además, las diferencias entre los distintos criterios diagnósticos pueden llevar a confusión. Sin embargo, todos ellos tienen en común confirmar tres aspectos del SS: los dos primeros demostrar evidencia objetiva de ojo seco y afectación de las glándulas salivales y el tercero las pruebas de autoinmunidad, que pretenden ayudar a diferenciar el SS de otras muchas patologías que pueden provocar sequedad o agrandamiento de las glándulas salivales (Vivino y cols., 2019).

Desde 1965, se han propuesto multitud de criterios diagnósticos distintos para el SS (Baldini y cols., 2012). En este punto, cabe recordar que los criterios de clasificación se desarrollan con el objetivo de estandarizar la definición de los casos, para incluir a los pacientes en los ensayos clínicos y otros estudios de investigación. Aunque no están dirigidos con fines diagnósticos, estos criterios otorgan un marco a partir del cual se pueden establecer distintas pruebas diagnósticas, en este caso en concreto para el SS (Vivino y cols., 2019).

Los más utilizados hasta la fecha han sido:

- 1) *Criterios de Copenhague* propuestos en 1986 durante el primer simposio internacional del SS. Inclúan evidencia objetiva de queratoconjuntivitis seca, afectación de las glándulas salivales y del flujo salival no estimulado (Manthorpe y cols., 1986).
- 2) *Criterios europeos* propuestos en 1993 y posteriormente revisados en 2002, por el *consenso americano-europeo* (AECG, por sus siglas en inglés). Los criterios propuestos por Vitali y cols. en 2002, han sido durante más de diez años el “gold standard” para el diagnóstico del SS. Estos criterios incluyen 6 ítems, cuatro de ellos acerca de la evidencia subjetiva y objetiva de hipofunción glandular salival y lacrimal. Los dos

últimos ítems incluyen la biopsia de glándulas salivales menores y la presencia de autoanticuerpos anti-Ro/SSA o anti-La/SSB. Se considera que un paciente presenta SSp cuando, en ausencia de otra enfermedad potencial asociada, cumple cuatro de los seis ítems, siempre que sea positivo el 5 (histopatología) o el 6 (autoanticuerpos) o bien tres de los cuatro criterios objetivos (3, 4, 5, 6) (Tabla 2) (Vitali y cols., 2002).

Tabla 2. Criterios de clasificación del SSp, consenso americano-europeo (Vitali y cols., 2002).

Síntomas oculares (1)	Respuesta afirmativa al menos a una de las siguientes preguntas: ¿Tiene usted molestias en los ojos diariamente desde hace más de tres meses? ¿Tiene sensación recurrente de arenilla o tierra en los ojos? ¿Utiliza sustitutos de lágrimas más de tres veces al día?
Síntomas orales (2)	Respuesta afirmativa al menos a una de las siguientes preguntas: ¿Tiene sensación de boca seca diariamente desde hace más de tres meses? ¿Tiene inflamación recurrente o persistente de alguna glándula salival? ¿Bebe con frecuencia líquidos para ayudarse durante las comidas?
Signos oculares (3)	Evidencia de afectación ocular definida por un resultado positivo en al menos una de las siguientes pruebas: -Test de Schirmer sin anestesia (< 5mm en 5 minutos). -Rosa de Bengala: puntuación >4 según la clasificación de Van Bijsterveld (u otro método de evaluación de sequedad ocular).
Afectación de glándula salival (4)	Definida por un resultado positivo en al menos una de las siguientes pruebas: -Flujo salival no estimulado inferior a 1,5 mL en 15 minutos. -Sialografía parotídea: presencia de sialectasia difusa (punteado, patrón cavitario o destructivo), sin evidencia de obstrucción de los conductos mayores. -Gammagrafía salival: captación retrasada, concentración reducida y/o excreción diferida del trazador.
Histopatología (5)	Sialoadenitis focal linfocítica en glándula salival menor (obtenida a través de una mucosa de apariencia normal), evaluada por un histopatólogo experto, compatible con un grado 3-4 de la clasificación de Chisholm y Mason.
Autoanticuerpos (6)	Presencia en el suero de anticuerpos anti-SSA/Ro, SSB/La o ambos.

Se consideran criterios de exclusión todos aquellos pacientes que hayan sido tratados previamente con radioterapia de cabeza y cuello o que tengan historia de linfoma, sarcoidosis, enfermedad de injerto contra huésped, infección por VHC o VIH y/o en tratamiento con fármacos anticolinérgicos.

3) *Criterios de Clasificación Consenso, propuestos en 2012 por el grupo SICCA* (Sjögren Internacional Collaborative Clinical Alliance) (Shiboski y cols., 2012). Estos criterios

estaban dirigidos a individuos con síntomas o signos de sequedad sugestivos de SS.

Los pacientes han de cumplir al menos dos de los siguientes criterios objetivos:

- Autoanticuerpos positivos (Anti-Ro y/o anti-La) o FR y ANA positivos $\geq 1:320$.
- Biopsia de glándula salival menor con un focus score $\geq 1/4\text{mm}^2$.
- Queratoconjuntivitis seca con un puntaje por tinción ≥ 3 .

Al igual que en la anterior clasificación, se establecen como criterios de exclusión: haber recibido radioterapia de cabeza y cuello, historia de VIH, VHC, sarcoidosis, síndrome IgG4, enfermedad injerto contra huésped y amiloidosis.

4) *Criterios del Colegio Americano de Reumatología (ACR) y la Liga Europea Contra el Reumatismo (EULAR)*. Son los más recientes, propuestos en 2016 y basados en la suma de cinco ítems (Shiboski y cols., 2016):

- Anticuerpos anti-Ro/SSA positivos (ya no se tiene en cuenta el anti-La/SSB).
- Sialoadenitis focal linfocítica con un focus score $\geq 1/4\text{ mm}^2$.
- Queratoconjuntivitis seca con un puntaje por tinción ≥ 5 (o van Bijsterveld ≥ 4) en al menos uno de los ojos.
- Test de Schirmer con un resultado $\leq 5\text{ mm}/5\text{ min}$, en al menos uno de los ojos.
- Flujo salival no estimulado $\leq 0,1\text{mL} / \text{min}$.

Los criterios de inclusión son aplicables a cualquier paciente con sospecha de SS, y que tenga al menos un dominio con un ítem positivo en el cuestionario de índice de actividad propuesto por la EULAR; o bien con al menos un síntoma de sequedad ocular u oral con respuesta positiva como mínimo a una de las siguientes preguntas:

- ¿Presenta sensación de sequedad ocular persistente y diaria durante más de tres meses?
- ¿Tiene sensación arenosa recurrente en los ojos?
- ¿Usa sustitutos lagrimales más de tres veces al día?
- ¿Presenta sensación de boca seca durante más de tres meses?
- ¿Bebe frecuentemente líquidos para ayudarse a tragar la comida?

Continúan siendo criterios de exclusión el haber recibido tratamiento de radioterapia en cabeza y cuello, infección activa por VHC (con confirmación por reacción en cadena de la polimerasa), sarcoidosis, amiloidosis, enfermedad injerto contra el huésped y enfermedad IgG4. Se puede evaluar a los pacientes que hayan estado en tratamiento previo con fármacos anticolinérgicos si presentan signos objetivos de hipofunción glandular y sequedad oral, tras un intervalo suficiente sin haber tomado estos fármacos.

Los dos primeros ítems de los 5 anteriormente comentados puntúan como 3 y los tres últimos ítems (3, 4 y 5) puntúan como 1 punto. Los pacientes con signos y/síntomas compatibles con SS que tengan una puntuación total ≥ 4 y no presenten ningún criterio de exclusión según esta clasificación, cumplen los criterios para SSp.

6. Manifestaciones orales y complicaciones

Se considera que la mayoría de las manifestaciones orales en el SSp son consecuencia de la hipofunción de las glándulas salivales (Saccucci y cols., 2018).

6.1 Hipofunción salival

En el SSp es importante diferenciar entre hiposialia y xerostomía, pues, aunque generalmente van de la mano, en ocasiones los pacientes pese a referir xerostomía presentan niveles normales de saliva. Del mismo modo, la ausencia de sensación de boca seca no significa necesariamente que haya un adecuado flujo salival (Ship y cols., 1991; Villa y cols., 2014; Roblegg y cols., 2019).

La saliva tiene distintas funciones como son la lubricación de la mucosa, la participación en el habla y en el gusto, el inicio la digestión y formación del bolo alimenticio, la contribución a la reparación de tejidos blandos y el mantenimiento del equilibrio de la microflora oral. Además, tiene capacidad buffer (capacidad para contrarrestar los cambios del pH y mantenerlo en niveles adecuados), remineraliza el esmalte dental y posee propiedades inmunes y defensivas. Del mismo modo, es capaz de formar una película protectora sobre los tejidos duros y blandos de la cavidad bucal, orofaringe y esófago que ayuda a mantener la humedad de dichas mucosas (Soto-Rojas y

Kraus, 2002; Thoppay y cols., 2013; Pedersen y cols., 2018; Roblegg y cols., 2019). Debido a la reducción del flujo salival, los pacientes con SSp tienen repercusiones orales como son la caries, mayor predisposición a sufrir infecciones oportunistas (candidiasis), sensación de quemazón oral (pirosis) o malestar en la lengua (glosodinia), disfagia, disgeusia (alteración del gusto), dificultad para hablar correctamente, intolerancia a algunos alimentos y lesiones orales (Lundström y Lindström, 1995; López-Pintor y cols., 2015; Roblegg y cols., 2019). Por otro lado, la xerostomía tiene un alto impacto en la calidad de vida de los pacientes con SSp, que ven comprometidas sus funciones básicas como hablar, masticar y deglutir, lo que conlleva una mayor incidencia de trastornos psicológicos y depresión (Al-Hashimi, 2001; Rischmueller y cols., 2016).

Tabla 3. Funciones salivales. Tabla tomada del artículo de Roblegg y cols. 2019.

Función	Descripción	Componentes salivales
Lubricación y humectación	Protección contra irritantes mecánicos, químicos y térmicos, eliminar microorganismos, homeostasis microbiana	MUC 7, MUC 5B
Homeostasis microbiana	Efecto antibacteriano, antivírico, antifúngico, aglutinación	Proteínas salivales
Protección dental	Formación de una película en el esmalte dental contra abrasiones, atricciones, erosiones y caries	Proteínas salivales
Digestión y formación del bolo	División del almidón a maltosa, maltotriosa y oligosacáridos Facilita tragar los alimentos	α -amilasa
Limpieza	La saliva residual ayuda a eliminar los restos de comida, células y microorganismos	
Gusto y olfato	Disolución y distribución de las moléculas rápidas El gusto estimula el flujo salival Desencadena la liberación de olores de los alimentos Mantiene las papilas gustativas	Receptores del gusto en las papilas gustativas Hipotonicidad de la saliva Facilita el gusto Lipocalina y lipasas linguales
Capacidad tampón	Protección contra efectos dañinos Tras reaccionar con el ácido, permite la neutralización Prevención de caries Regulación del pH	Niveles de electrolitos y HCO ₃ ⁻ , fosfatos, urea
Mineralización	Previene la disolución de los dientes	Componentes iónicos (calcio y fosfato) y proteínas salivales
Reparación de los tejidos	La saliva acelera la reparación de los tejidos blandos	Película mucosa Factores de crecimiento Proteínas salivales

6.2 Cambios periodontales

De manera general, se considera que aquellos sujetos con un flujo salival disminuido tienen alterada la composición microbiológica de la placa bacteriana y el biofilm se forma más rápidamente. Sin embargo, no se ha observado que los microorganismos relacionados con la enfermedad periodontal estén aumentados en los pacientes con SS (Nájera y cols., 1997).

Hasta la fecha, no se ha podido establecer con suficiente evidencia científica si los pacientes con SS son más propensos a tener signos de enfermedad periodontal. Algunos estudios sugieren que tienen mayor riesgo de desarrollar enfermedad periodontal debido a una mayor inflamación gingival (Nájera y cols., 1997; Celenligil y cols., 1998; Ergun y cols., 2010). Sin embargo, en el año 2017 se publicó una revisión sistemática acerca del tema, la cual no pudo probar que el estado periodontal se viese afectado en estos pacientes (de Goés Soares y cols., 2017). Poco después, se publicó un metaanálisis que concluyó que, aunque todas las variables estudiadas fueron más elevadas en el grupo con SS frente a los que no tenían SS, esas diferencias no fueron estadísticamente significativas (Maarse y cols., 2019). Argumentaban que como resultado de la reducción del flujo salival el biofilm se acumula con mayor facilidad en las superficies dentales de los pacientes con SS frente a los controles. Esto se refleja en un mayor índice gingival, así como en valores más elevados de sondaje periodontal, pero de no forma estadísticamente significativa (Maarse y cols., 2019).

6.3 Alteraciones dentales

Los pacientes con hiposialia presentan una menor secreción de inmunoglobulina A, un anticuerpo responsable de la inmunidad de la mucosa oral que además previene de la caries dental (Thoppay y cols., 2013). Debido a la falta de lubricación y a la de la acción mecánica de la saliva, es frecuente que los pacientes con SS sufran empaquetamiento de comida en las caras vestibulares de los dientes (Navazesh y Kumar, 2008). Todo esto predispone al desarrollo de caries en localizaciones atípicas, como son las caries de cuello, borde incisal o cúspides y caries radicular, que además debido a la constante desmineralización suelen progresar de manera rápida. Por otro lado, la disminución de la capacidad buffer de la saliva, hace que sea más frecuente encontrar pacientes con erosiones dentales, un mayor número de caries, restauraciones y ausencias dentales (Baudet-Pommel y cols., 1994; Lundström y Lindström, 1995; Mathews y cols., 2008; Maarse y cols., 2018).

6.4 Lesiones orales

La disminución de determinadas proteínas salivales con papel protector unido a una mala lubricación de los tejidos puede causar inflamación de la mucosa lo que favorece la aparición de lesiones orales como las úlceras traumáticas, mucosa eritematosa y atrófica y depapilación lingual, entre otras (Jonsson y cols., 2002). A continuación, se exponen las que con mayor frecuencia se han relacionado hasta ahora con el SSp.

- *Hiperqueratosis friccional*

La hiperqueratosis friccional es una lesión que se caracteriza por la aparición de placas blancas que se producen generalmente por trauma, ya sea por prótesis, por la propia masticación o por hábitos de mordisqueo (Warnakulasuriya, 2019). En los pacientes con SSp, debido a la falta de saliva muchas veces las prótesis removibles son mal toleradas y no se adaptan bien, pudiendo causar este tipo de lesiones (López-Pintor y cols., 2015). Lo mismo ocurre a la hora de la masticación, la falta de lubricación de la mucosa puede hacer que la comida se impacte y roce, sobre todo en el reborde alveolar, lo cual, mantenido en el tiempo dará lugar a una hiperqueratosis. La mayoría de las veces la hiperqueratosis friccional es asintomática y un hallazgo casual al realizar la exploración oral (Warnakulasuriya, 2019).

- *Lesiones ulcerosas*

Las lesiones ulcerosas de la mucosa oral pueden dividirse en cuatro categorías: infecciosas, traumáticas, neoplásicas o de naturaleza autoinmune (Fitzpatrick y cols., 2019). Las úlceras orales se han descrito como un problema frecuente en los pacientes con SS (Soto-Rojas y Kraus, 2002; Fox y cols., 2008), sobre todo las úlceras traumáticas, en especial asociadas al uso de prótesis (Pedersen y cols., 1999), así como la estomatitis aftosa recurrente (EAR) (Likar-Manookin y cols., 2013).

- Lengua geográfica

La lengua geográfica, o glositis benigna migratoria, se caracteriza por la presencia de áreas lisas en el dorso o bordes de la lengua, en la cual desaparecen las papilas filiformes. Las lesiones cambian a lo largo del tiempo tanto en forma como en tamaño. Se considera que en algunos casos puede ser una manifestación de la psoriasis (González-Álvarez y cols., 2019). Sin embargo, aunque ha habido autores que han encontrado casos de lengua geográfica en pacientes con SS (Márton y cols., 2006) no suele ser una de las lesiones más frecuentes en estos pacientes.

- Lengua fisurada

Una de las manifestaciones orales más frecuentes en los pacientes con SS es la lengua fisurada, donde el dorso lingual presenta múltiples surcos de tamaño y profundidad variable, lo cual genera un aspecto empedrado de la lengua. La mayoría de las veces es resultado de la disminución de flujo salival y la depapilación lingual (Zampeli y cols., 2018).

- Glositis atrófica

La glositis atrófica se caracteriza por una ausencia de las papilas linguales, ya sea de manera completa o parcial. El dorso lingual adopta una apariencia lisa, brillante con un fondo rosáceo o rojo. En muchas ocasiones es una manifestación de patologías subyacentes, como son los déficits nutricionales, pero existen otros posibles factores etiológicos como son la hiposalivación y la candidiasis (Nakamura y cols., 2017). Un aumento cuantitativo de *Candida*, un flujo salival disminuido y una edad avanzada, características que comúnmente se ven en los pacientes con SS, son factores de riesgo para el desarrollo de esta entidad (Kimori y cols., 2013).

- Lesiones de naturaleza autoinmune

En el año 2013 Likar-Manookin y colaboradores estudiaron la prevalencia de lesiones orales de naturaleza autoinmune en el SSp, siendo el liquen plano (LP) y la EAR

las más frecuentes en estos pacientes. Los autores concluyeron que ambas patologías, al igual que el SSp, presentan una compleja etiología, en la que intervienen distintos factores genéticos, ambientales y psicosociales. Sin embargo, esta relación entre SSp y lesiones orales autoinmunes sigue estando poco clara. En concordancia con esta teoría, en el año 2019, Belkacem y colaboradores observaron una mayor prevalencia de LP y lesiones liquenoides en pacientes con SS. El LP es una enfermedad crónica mucocutánea e inflamatoria de origen desconocido. Aunque otras zonas pueden verse también afectadas, la localización más frecuente del LP suele ser la piel y la mucosa oral. Clínicamente puede cursar con formas blancas y formas atrófico-erosivas. El LP oral de patrón reticular, con estrías blanquecinas que no se desprenden al raspado y que aparecen de manera bilateral, es la forma más común (Warnakulasuriya, 2019). Por otro lado, las reacciones liquenoides, son fruto de una hipersensibilidad a materiales o fármacos. Por lo general, aparecen de manera unilateral o asimétrica, y en cercanía al material que lo origina. Los fármacos que con mayor frecuencia desencadenan estas lesiones son los antiinflamatorios, antidiabéticos, antihipertensivos, anticonvulsivos, antirreumáticos y fármacos inmunomoduladores (Schmidt-Westhausen, 2020).

- *Lesiones asociadas a colonización por Candida albicans*

Una de las manifestaciones orales más descritas en los pacientes con SS son las infecciones fúngicas, sobre todo las asociadas a *Candida albicans* (Yan y cols., 2011). De entre los distintos factores locales y sistémicos que contribuyen al desarrollo de la candidiasis, la disminución del flujo salival parece ser un factor clave. La candidiasis puede presentarse clínicamente de varias formas: candidiasis pseudomembranosa, candidiasis eritematosa aguda, candidiasis crónica eritematosa (estomatitis protésica), candidiasis crónica hiperplásica, y formas secundarias de candidiasis (queilitis angular, glositis romboidal media y candidiasis crónica mucocutánea) (Williams y Lewis, 2011). De todas ellas, las formas clínicas que con mayor frecuencia se han asociado al SSp son la estomatitis protésica y la queilitis angular (Ergun y cols., 2010).

La queilitis angular se considera una forma secundaria de candidiasis oral y se presenta en forma de lesiones eritematosas en las comisuras labiales. La estomatitis protésica se manifiesta con enrojecimiento de la mucosa sobre la que apoya la superficie

de la prótesis, siendo más común en el paladar que en el reborde alveolar inferior (Williams y Lewis, 2011).

Con menor frecuencia se han descrito casos de glositis romboidal media en los pacientes con SS (Márton y cols., 2006; Yan y cols., 2011) al igual que de candidiasis pseudomembranosa (Hernández y Daniels, 1989; Soto-Rojas y cols., 1998; Leung y cols., 2004). La glositis romboidal media se presenta en forma de mácula rosácea o rojiza, con forma elíptica o romboidal en la zona central y posterior del dorso lingual, anterior a las papilas circunvaladas (Warnakulasuriya, 2019). La candidiasis pseudomembranosa lo hace en forma de placas blanquecinas en la superficie de la mucosa oral y la lengua que pueden aparecer también en la orofaringe. Dichas lesiones se desprenden al raspado, dejando lesiones, que en ocasiones puede sangrar (Warnakulasuriya, 2019).

7. Tratamiento del SSp

El tratamiento del SSp es complejo y multidisciplinar. Clasificaremos el tratamiento en los siguientes apartados:

7.1 Recomendaciones generales

El manejo del paciente con SSp deberá ser abordado por un equipo multidisciplinar que incluya al reumatólogo, odontólogo y oftalmólogo, siendo el primero el especialista de referencia para esta enfermedad. Aquellos pacientes con un diagnóstico temprano y actividad glandular remanente responderán mejor al tratamiento. Será fundamental la educación en medidas de higiene, dietéticas, prevención de la deshidratación y de la irritación de las mucosas, como, por ejemplo:

- Ingesta frecuente de líquidos, preferiblemente agua.
- Se debe recomendar a los pacientes que dejen de consumir bebidas carbonatadas, cafeína, alcohol y tabaco. Estas sustancias y ciertos medicamentos como los diuréticos o los antidepresivos pueden dar lugar a sequedad oral o empeorarla.
- Evitar estar de manera prolongada en ambientes secos o cerca del aire acondicionado. El uso de humidificadores, así como gafas en lugares abiertos son aconsejables para evitar la sintomatología de ojo seco.

- Higiene oral cuidadosa, así como de las prótesis dentales.
- Evitar productos que incrementen la sequedad oral como ciertos dentífricos que contengan lauril sulfato sódico.
- Es recomendable realizar ejercicio físico ya que puede mejorar las capacidades aeróbicas, disminuir la fatiga y ayudar a combatir la depresión (Valim y cols., 2015; Both y cols., 2017; Vivino y cols., 2019).

7.2 Manejo de la sequedad

El tratamiento de la sequedad ocular será pautado por el oftalmólogo o el reumatólogo que siga al paciente. A modo resumen, el tratamiento se basa por un lado en evitar ambientes secos, junto con la lubricación con gotas artificiales sin preservantes. Los ungüentos o geles con agentes como ciclosporina A suelen recomendarse en casos más severos para utilizar por la noche, ya que ofrecen un alivio más duradero (Vivino y cols., 2019).

En cuanto al manejo de la sequedad oral debe realizarse por el odontólogo de forma coordinada con su reumatólogo. El tratamiento tópico para la sequedad oral consiste en el uso de sustitutos salivales en gel, aerosol, así como dentífricos y colutorios que ayuden a hidratar la mucosa y que, a ser posible, contengan calcio, fosfatos, agentes anticariogénicos y antimicrobianos. También se pueden emplear agentes estimulantes tópicos de la producción de saliva como caramelos y chicles sin azúcar o colutorios que contengan ácido málico, flúor y xilitol. Los agentes cítricos también son eficaces, aunque se debe tener en cuenta que pueden disminuir el pH de la cavidad oral (López-Pintor y cols., 2015; Both y cols., 2017; López-Pintor y cols., 2019; Vivino y cols., 2019). Además, existen dos dispositivos (Salitron®, Saliwell®), aprobados por la FDA en 1990 y 2017 respectivamente, que mediante estimulación eléctrica local de las glándulas salivales aumentan la secreción salival. Sin embargo, principalmente debido a que son procedimientos caros, su uso es muy limitado (Vivino y cols., 2019).

Los fármacos colinérgicos se utilizan como estimuladores sistémicos para el tratamiento de la hiposialia y el ojo seco. La pilocarpina es el más estudiado y utilizado. Se prescribe en dosis de 5mg cada 6 horas, con un máximo de 30mg al día. Se tolera mejor cuando se empieza con dosis bajas en las comidas y se va aumentando poco a poco

semanalmente la dosis, hasta alcanzar la dosis necesaria. Sin embargo, no proporciona buenos resultados en todos los pacientes y presenta contraindicaciones y efectos secundarios que limitan su uso, como náuseas, sialorrea, lagrimeo e hipertensión entre otras. Además, es importante recordar que solo es eficaz en pacientes con glándula salival residual funcional (López-Pintor y cols., 2015; Both y cols., 2017; López-Pintor y cols., 2019; Vivino y cols., 2019). Recientemente, se publicó un metaanálisis acerca del tratamiento farmacológico de la xerostomía en pacientes con SS, que concluyó que además de la pilocarpina o cevimelina (la cual no se comercializada en España), el interferón- α (en dosis de 150UI tres veces al día) fue efectivo para aumentar el flujo salival, además de poder modificar el avance de la enfermedad gracias a su acción inmunomoduladora (Garlapati y cols., 2019).

Por último, enfatizar la necesidad de visitas periódicas, cada tres o seis meses, de los pacientes con SS al dentista para poder diagnosticar y tratar de forma temprana las caries y el resto de patología oral (Zero y cols., 2016).

7.3 Tratamiento de las manifestaciones sistémicas

El tratamiento de las manifestaciones sistémicas es específico y depende del sistema u órgano afectado y del nivel de actividad de la enfermedad. Los analgésicos como el paracetamol pueden usarse como primera línea para el tratamiento del dolor y los antiinflamatorios no esteroideos pueden ser apropiados para el dolor articular. El tratamiento con glucocorticoides (prednisona) está indicado cuando se produce un daño cutáneo severo, pulmonar, renal, musculoesquelético y/o se produce afectación neurológica. En casos de dolor neuropático el tratamiento suele ser la gabapentina, pregabalina o duloxetina (Valim y cols., 2015; Both y cols., 2017).

En caso de efecto insuficiente del tratamiento con glucocorticoides o intolerancia a estos debido a sus efectos secundarios, se puede considerar el uso de los llamados fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAMEs). Es conveniente mencionar que existen pocos ensayos clínicos aleatorizados, además con resultados poco concluyentes, que evalúen el uso de FAMEs en pacientes con SSp. Por ello, las estrategias de tratamiento se basan a menudo en experiencias adquiridas en otras enfermedades

reumáticas autoinmunes, como son el lupus eritematoso sistémico o la artritis reumatoide. Los fármacos que con más frecuencia se utilizan son la hidroxiclороquina, el metotrexato (sobre todo en casos de poliartritis), el micofenolato sódico, la azatioprina y la ciclosporina A. De ellos, la hidroxiclороquina ha sido el tratamiento más estudiado en pacientes con SSp y es el fármaco de elección para las manifestaciones sistémicas leves o moderadas como artralgia, artritis y lesiones cutáneas (Valim y cols., 2015; Both y cols., 2017; Vivino y cols., 2019).

En el año 2019 la Sociedad Española de Reumatología publicó una serie de recomendaciones para el uso de terapias biológicas en pacientes con SSp. A modo resumen, concluyen que se puede usar rituximab en aquellos pacientes con sequedad ocular u oral importante, en los que la terapia convencional no haya dado resultado, y especialmente en aquellos pacientes con reserva glandular y corta evolución de la enfermedad. Además, lo recomiendan como primera opción de agente biológico en el control de las manifestaciones extraglandulares o de parotidomegalia, nuevamente cuando el tratamiento convencional no es suficiente (Andreu y cols., 2019).

JUSTIFICACIÓN



JUSTIFICACIÓN

El SSp es una enfermedad reumática de naturaleza autoinmune la cual, debido a la lenta aparición de sus síntomas, así como la poca especificidad de estos, es en muchos casos infradiagnosticada. Las manifestaciones orales más frecuentes, y las más estudiadas son la xerostomía y la hiposialia, siendo en muchos casos la primera causa de consulta en estos pacientes (López-Pintor y cols., 2015; Ferro y cols., 2016; Baer y cols., 2018; Saccucci y cols., 2018).

Los datos acerca de la prevalencia de lesiones orales en los pacientes con SSp son escasos (Patinen y cols., 2004; Likar-Manookin y cols., 2013), por lo que se desconoce si dichas lesiones aparecen con mayor frecuencia que en la población general. Además, aunque se han descrito distintas lesiones orales de manera general en el SS (Pedersen y cols., 1999; Márton y cols., 2006; Blochowiak y cols., 2016), se desconoce cuáles son las que aparecen con mayor frecuencia. Del mismo modo, pocos estudios analizan los factores de riesgo, característicos de la enfermedad y otros factores de riesgo generales, asociados a la aparición de dichas lesiones (Likar-Manookin y cols., 2013). Por tanto, existe la necesidad de aportar una visión global acerca de cuáles son las lesiones orales más comunes en estos pacientes, si dichas lesiones aparecen con mayor frecuencia en los pacientes con SSp respecto a la población general y qué factores de riesgo están involucrados en su aparición.

Por otro lado, la saliva mantiene el balance microbiológico oral, además de poseer propiedades inmunes y defensivas (Rhodus y cols., 1997; Likar-Manookin y cols., 2013). Se ha visto que los niveles bajos de saliva se asocian con un mayor número de determinadas especies de bacterias, como son *Lactobacillus acidophilus* y *Streptococcus mutans*, lo cual podría explicar la mayor incidencia de caries que puede verse con frecuencia en los pacientes con SS (González y cols., 2014). Del mismo modo, se ha propuesto una relación entre los niveles disminuidos de saliva con un aumento de *Candida albicans* y por tanto cierta predisposición a sufrir infecciones fúngicas (Tapper-Jones y cols., 1980; Torres y cols., 2002; Hsu y cols., 2006). Aunque hay estudios acerca de la aparición de candidiasis en los pacientes con SS, los datos son bastante dispares. Hay autores que únicamente se centran en la colonización de *Candida albicans* (Abraham y cols., 1998; Radfar y cols., 2003; Medeiros y cols., 2018), mientras que otros, aunque

estudian tanto los niveles de *Candida* como la aparición lesiones orales no establecen ninguna asociación entre ellos ni con otros posibles factores de riesgo (Rhodus y cols., 1997; Kindelan y cols., 1998; Leung y cols., 2008; Ergun y cols., 2010; Yan y cols., 2011). Además, no existen estudios que clasifiquen de manera sistemática las lesiones orales asociadas a la candidiasis en el SSp. Así mismo, hay pocos datos que relacionen los valores de flujo de SNE y SE con el número de unidades formadoras de colonias (UFC / mL) de *Candida* en los pacientes con SSp. Tampoco hay suficientes estudios que analicen la posible variación del pH salival en estos pacientes, y qué relación podría tener con la aparición de candidiasis.

Por tanto, resulta de interés estudiar si los pacientes con SSp sufren más lesiones orales que un grupo control sano y cuáles son dichas lesiones para poder analizar los posibles factores de riesgo asociados a la aparición de estas. Por otro lado, dado que la candidiasis es una de las infecciones fúngicas más frecuentes en el SSp, sería relevante analizar cuáles son los factores de riesgo para el desarrollo de la candidiasis oral en el paciente con SSp, así como si un flujo salival disminuido se relaciona con un aumento de las UFC / mL de *Candida albicans*. Todo ello derivará en una mejor atención odontológica de estos pacientes.

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS



III.HIPÓTESIS

1. HIPÓTESIS GENERAL

- Los pacientes con SSp presentan más lesiones de la mucosa oral que un grupo control.

2. HIPÓTESIS ESPECÍFICAS

Estudio 1:

- La evidencia científica muestra que los pacientes con SS presentan con frecuencia lesiones de la mucosa oral.

Estudio 2:

- Los pacientes con SSp presentan más lesiones de la mucosa oral que un grupo control similar en edad y sexo.
- La presencia de lesiones orales en pacientes con SSp se asocia a diferentes factores de riesgo y variables asociadas al SSp.

Estudio 3:

- Los pacientes con SSp presentan más lesiones clínicas asociadas a *Candida albicans* que un grupo control.
- Las UFC / mL de *Candida albicans* aumentan cuando disminuye el flujo salival y el pH.
- La presencia de candidiasis oral en pacientes con SSp se asocia a diferentes factores de riesgo y variables asociadas al SSp.

IV.OBJETIVOS

1. OBJETIVO PRINCIPAL

- Valorar la presencia de lesiones orales en los pacientes con SSp.

2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Estudio 1:

- Realizar una revisión sistemática sobre la presencia de lesiones de la mucosa oral en pacientes con SS y compararlo cuando fuera posible, con un grupo control sano.

Estudio 2:

- Evaluar la presencia de lesiones orales en un grupo de pacientes con SSp y comparar dichos resultados con un grupo control similar en edad y sexo.
- Valorar si las lesiones de la mucosa oral en pacientes con SSp están relacionadas con otras variables asociadas a su enfermedad (flujo de SNE, flujo de SE, el uso de fármacos y manifestaciones clínicas del SSp), factores locales (uso de prótesis dental) y otros factores sistémicos (enfermedades asociadas, fármacos utilizados para diferentes procesos sistémicos no relacionados con el SSp, tabaco y alcohol).

Estudio 3:

- Evaluar la presencia clínica de candidiasis oral en un grupo de pacientes con SSp.
- Investigar la asociación entre la presencia de *C. albicans* y lesiones clínicas de candidiasis oral con los niveles de flujo salival (de SE y SNE) y del pH en el SSp.
- Estudiar la posible influencia de factores asociados a la presencia de candidiasis clínica intraoral en pacientes con SSp.

MATERIAL Y MÉTODOS.

RESULTADOS



V. MATERIAL Y MÉTODOS. RESULTADOS

El **Material y Métodos**, así como los **Resultados** de cada estudio publicado que engloban esta tesis doctoral, han sido descritos detalladamente y publicados como artículos científicos independientes con las siguientes referencias:

Estudio 1: Serrano J, López-Pintor RM, González-Serrano J, Fernández-Castro M, Casañas E, Hernández G. Oral lesions in Sjögren's syndrome: A systematic review. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2018 Jul 1;23 (4):e391-400. *doi:10.4317/medoral.22286*

Estudio 2: Serrano J, López-Pintor RM, Fernández-Castro M, Ramírez L, Sanz M, Casañas E, *et al*. Oral lesions in patients with primary Sjögren's syndrome. A case-control cross-sectional study. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2020 Jan 1;25 (1):e137-43. *doi:10.4317/medoral.23254*

Estudio 3: Serrano J, López-Pintor RM, Ramírez L, Fernández-Castro M, Sanz M, Melchor S, *et al*. Risk factors related to oral candidiasis in patients with primary Sjögren's syndrome. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2020 Sep 1;25 (5):e700-5. *doi:10.4317/medoral.23719*

ARTÍCULO 1

ARTÍCULO 1

“Lesiones orales en el síndrome de Sjögren: una revisión sistemática”

Objetivos: El síndrome de Sjögren (SS) es una enfermedad autoinmune que presenta dos síntomas principales: ojo y boca secos. Aunque se han descrito tanto la xerostomía como la hiposialia características principales de estos pacientes, pocos estudios han evaluado otras manifestaciones orales. El objetivo de esta revisión sistemática fue revisar la investigación disponible acerca de la presencia de lesiones orales en pacientes con SS y compararlo, cuando estaba disponible, con un grupo control.

Material y métodos: Se realizó una exhaustiva búsqueda de la literatura publicada en distintas bases de datos: Pubmed, Scopus, Web of Science y Cochrane Database. Se siguieron las normas PRISMA-P (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses Protocols*) para revisiones sistemáticas, para la búsqueda y análisis de todos aquellos estudios relevantes que cumpliesen nuestros criterios de inclusión (hasta el 1 de septiembre 2017).

Resultados: Diecisiete estudios transversales y uno de cohortes fueron finalmente incluidos. Los resultados mostraron que los pacientes con SS presentaban más lesiones orales comparado con aquellos sin SS. Las lesiones orales más frecuentemente registradas en el SSp y SSs fueron la queilitis angular, glositis atrófica, estomatitis aftosa recurrente y lengua fisurada, también cuando se comparó con un grupo control.

Conclusiones: Las lesiones orales son más frecuentes en los pacientes con SS que en un grupo control. Dicho hallazgo puede ser una consecuencia de los niveles más bajos de saliva. Se necesitan más estudios en los cuales se analicen estas lesiones orales, así como sus posibles factores de riesgo asociados en los pacientes con SS.

Oral lesions in Sjögren's syndrome: A systematic review

Julia Serrano ¹, Rosa-María López-Pintor ¹, José González-Serrano ¹, Mónica Fernández-Castro ², Elisabeth Casañas ¹, Gonzalo Hernández ¹

¹ Department of Oral Medicine and Surgery, School of Dentistry, Complutense University, Madrid, Spain

² Rheumatology Service, Hospital Infanta Sofía, Madrid, Spain

Correspondence:

Departamento de Especialidades Clínicas Odontológicas
Facultad de Odontología
Universidad Complutense de Madrid
Plaza Ramón y Cajal s/n, 28040 Madrid, Spain
Julia.serrano.valle@gmail.com

Received: 18/11/2017

Accepted: 09/05/2018

Serrano J, López-Pintor RM, González-Serrano J, Fernández-Castro M, Casañas E, Hernández G. Oral lesions in Sjögren's syndrome: A systematic review. Med Oral Patol Oral Cir Bucal. 2018 Jul 1;23 (4):e391-400. <http://www.medicinaoral.com/medoralfree01/v23i4/medoralv23i4p391.pdf>

Article Number: 22291 <http://www.medicinaoral.com/>
© Medicina Oral S. L. C.I.F. B 96689336 - pISSN 1698-4447 - eISSN: 1698-6946
eMail: medicina@medicinaoral.com
Indexed in:
Science Citation Index Expanded
Journal Citation Reports
Index Medicus, MEDLINE, PubMed
Scopus, Embase and Encare
Índice Médico Español

Abstract

Background: Sjögren's syndrome (SS) is an autoimmune disease related to two common symptoms: dry mouth and eyes. Although, xerostomia and hyposialia have been frequently reported in these patients, not many studies have evaluated other oral manifestations. The aim of this systematic review was to investigate prevalence rates of oral lesions (OL) in SS patients and to compare it to a control group (CG), when available.

Material and Methods: An exhaustive search of the published literature of the Pubmed, Scopus, Web of Science and the Cochrane Library databases was conducted according to the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses Protocols (PRISMA-P) for relevant studies that met our eligibility criteria (up to September 1st 2017).

Results: Seventeen cross-sectional studies and one cohort study were finally included. The results showed that SS patients presented more OL compared to non-SS patients. The most frequent types of OL registered in primary and secondary SS were angular cheilitis, atrophic glossitis, recurrent oral ulcerations and grooves or fissurations of the tongue, also when compared to a CG.

Conclusions: OL are common and more frequent in SS patients when compared to a CG. This may be a consequence of low levels of saliva. More studies where these OL and all the possible cofounding factors are taken into account are needed.

Key words: Sjögren's syndrome, oral lesions, oral diseases, oral manifestations, oral disorders, systematic review.

Introduction

Sjögren's syndrome (SS) is one of the most frequent autoimmune rheumatic diseases. It affects 0.5-1% of the population, occurring more middle-aged women than in men, with a ratio of 9:1 (1). Although it can appear at any age, it usually arises between the fourth and sixth decade of life. SS is a systemic exocrinopathy of unknown aetiology, which mainly affects the lacrimal and salivary glands giving rise to dry eyes and hyposalivation. It may manifest as primary SS (pSS), which occurs as an isolated disease, or as secondary SS (sSS) when it appears simultaneously with other autoimmune disease (1-3). There have been many classification criteria suggested for pSS (4,5). Nowadays, the most widely used is the one proposed by the American-European Consensus Group in 2002 (6). Other diagnosis criteria also accepted are the ones proposed by the American College of Rheumatology and the Sjögren's International Collaborative Clinical Alliance for pSS (7).

Saliva has an important role in preserving oral health. Therefore, hyposalivation (or hyposalialia) frequently increases the risk for different oral problems such as tooth decay, periodontal disease or fungal infections (8-13). Tongue alterations and non-specific ulceration have also been reported (9,14). The association between SS and oral lesions of autoimmune aetiology as lichen planus, recurrent aphthous stomatitis, pemphigus vulgaris and mucous membrane pemphigoid remains unclear (15).

This is the first systematic review that unifies all the oral lesions (OL) -non-xerostomia and/or hyposalivation- shown in the SS patients. The objective of the present study was to evaluate which OL are the most frequent in SS patients and compare them with a control group (CG). Knowing this, future dental protocols could be carried out, with the aim of improving SS patient's oral health and quality of life.

Material and Methods

This systematic review was conducted according to the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses Protocols (PRISMA-P) 2015 statement (16).

-Focused question

Based on the PRISMA guidelines, 2 focused PICO (population, intervention, comparison, and outcome) questions were constructed: 1) Which are the most frequent OL (non-xerostomia and/or hyposalivation) in SS patients? 2) Do SS patients have a higher prevalence of these OL when compared to a CG?

-Search Strategy

A comprehensive search of the scientific literature was conducted without date restriction until September 1st 2017, in the following databases: PubMed/MEDLINE, Scopus, Web of Science and The Cochrane Library by

two independent researchers (JS, JGS). The search strategy used was: ("Sjögren syndrome" OR "Sjögren's syndrome") AND ("oral manifestations" OR "oral lesions" OR "mucosal lesions" OR "oral diseases" OR "oral pathology" OR "oral mucosal alterations" OR "oral repercussions") according to each database (Fig. 1). Furthermore, an additional hand search was performed to find potential eligible studies as reference lists of review articles and relevant studies.

-Study selection

Inclusion criteria. Full-text articles were included regardless of time period of study and year of publication. Types of studies. The studies included had to be (a) original articles published in scientific journals, (b) cross-sectional or cohort studies, (c) comparative studies (SS group and CG), if available, (d) only in humans, and (e) written in English language.

Types of population. Individuals with SS that could have pSS and sSS (no restriction for SS diagnosis classification criteria was applied). CG population had to be healthy patients.

Outcomes. We considered oral alterations, oral manifestations and oral repercussions as OL. Neither xerostomia nor hyposalialia were included as OL. In addition, we did not include dental lesions or periodontal disease. We considered oral candida lesions when clinical changes, such as angular cheilitis, atrophic glossitis, erythematous candidiasis, pseudomembranous candidiasis, or median rhomboid glossitis were described. We did not consider only positive cultures as OL. The studies must evaluate the presence of oral mucosal lesions and specify the number and/or percentage in the SS group, and the CG, if available.

Exclusion criteria. (a) Those articles published in a language other than English, and (b) review articles, experimental studies, case reports, commentaries and letters to the Editor.

-Data collection and extraction

Two independent researchers (JS and JGS) compared search results to ensure completeness and then duplicates were removed. Both reviewers individually screened all full title and abstract of the identified articles. Differences in eligible studies were resolved by discussion with a third reviewer (RMLP). Relevant full-text articles were obtained, and checked for eligibility using the following standard abstraction forms: first authors, journal, country in which was conducted, title of the paper, type of study, recruitment of patients, sample characteristics (population, age, and gender of SS patients and CG, when available), type of SS, diagnosis criteria for SS, and oral mucosal diseases diagnosis criteria (Table 1, 1 continue). In Table 2, 2 continue, we reported the prevalence of the different OL in SS patients and CG and, the statistical significance if there was CG, and it was available.

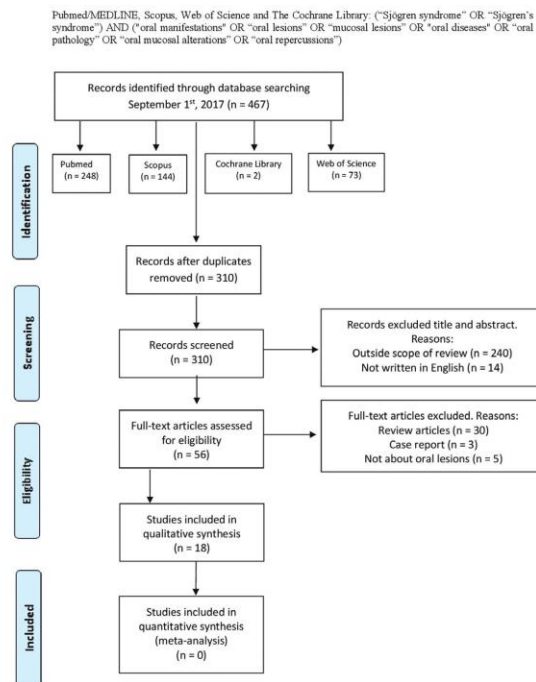


Fig. 1. Flow diagram of the literature search, according to the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA).

-Quality Assessment

The Joanna Briggs Institute Prevalence Critical Appraisal Tool (JBI) for Studies Reporting Prevalence Data (17) was used to evaluate the methodological quality of the selected studies (Table 3).

A study was considered to have a low quality assessment if a 0-5 criteria was met, and high quality assessment if studies met 5-10 criteria. Two reviewers (JS and JGS) conducted independently a critical appraisal, comparing and discussing afterwards their results. If the two reviewers disagreed on the final critical appraisal, a third reviewer (RMLP) was required.

-Categorization of Studies

In order to clarify the results, we categorized the studies in different groups: 1) studies which determine the prevalence of any type of OL, 2) studies which only determine the prevalence of Candida albicans lesions and 3) studies which determine the prevalence of OL of autoimmune aetiology.

-Data items and synthesis of results

The prevalence of oral mucosal lesions from the included studies was presented as a percentage. This percentages and their statistical significance, when available, shown along with the number of SS and CG

(when available), were recorded in Table 2, 2 continue. A meta-analysis was not possible to carry out due to the differences between the selected papers: different types of SS, different SS diagnosis criteria, lack of agreement in OL diagnosis, and absence of healthy CG in some of the studies.

Results

-Study selection

The search strategy yielded 467 results, of which 310 remained after removing duplicates. We screened all the titles, excluding those written in any language other than English, and those that were out of scope of review, obtaining a total of 56 eligible publications. Then, two independent researchers (JS and JGS) reviewed all the titles and abstracts, and excluded those that were reviews, case reports or did not specify oral disorders. Due to the study populations in the papers carried out by Soto-Rojas (14,18) were exactly the same (with the same result data) we considered both publications as only one article in order to unify the oral manifestations. The same resolution was taken for those carried out by Rhodus (19,20). Thirty-six studies, which did not

Table 1. Study characteristics.

Author Journal	Type of study Country	Patients recruited at	Sample (Denture wearers)	Mean age (years)	Gender (F %)	Type of SS SS Classification criteria	Oral mucosal evaluation
(1) Studies which determine the prevalence of any type of oral lesions							
Pedersen <i>et al;</i> 1999 Oral Diseases	Cross-sectional Norway	School of Dentistry, University of Copenhagen, Dental Department, Rigshospitalet	SS 16 (4) CG 27 (2)	SS 61.5 Aged CG 50 Young CG 24	SS 87.5% CG 92.5%	pSS 16 European classification criteria (1993)	Examination, mirror test and oral smears
Patinen <i>et al;</i> 2004 Oral Diseases	Cross-sectional Finland	-	CD+SS 20 (-) SS 20 (-)	CD+SS 61 SS 62	100%	pSS 40 AECG (2002)	WHO recommendation (1987)
Koseki <i>et al;</i> 2004 Oral Diseases	Cross-sectional Japan	Ichikawa General Hospital, Tokyo Dental College	SS 54 (0) CG 51 (0)	SS 58.09±10.61 CG 50.98±15.03	-	Not determined. Fox criteria (1986) which fixed the AECG (2002)	Calibration trial between the examiner and patients and selective medium Candida Color
Márton <i>et al;</i> 2006 Oral Diseases	Cross-sectional Hungary	University of Debrecen CG: Hajdú-Bihar County Dental Service	SS 49 (26) CG 43 (13)	SS 55±11 CG 49±15	SS 93.8% CG 90.6%	pSS 49 AECG (2002)	Visual examination according to a standard procedure (Langlais <i>et al.</i> , 1984)
Fox <i>et al;</i> 2008 Journal of the American Dental Association	Cross-sectional USA	Nine rheumatology and oral medicine centers	(1) 277 (-) (2) 1225 (-) CG 606 (-)	(1) 62±12.6 (2) 61±12.7 CG 61±12.2	(1) 90% (2) 93% CG 92%	pSS 1502 AECG (2002)	-
Olate <i>et al;</i> 2014 International Journal of Clinical and Experimental Medicine	Cross-sectional Chile	University of La Frontera, Hernán Henríquez Aravena Hospital	35 (-) No CG	53.9±15	-	Not determined. Based on clinical and biopsy criteria	-
Blochowiak <i>et al;</i> 2016 Advances in Dermatology and Allergology	Cross-sectional Poland	-	40 (-) No CG	28.25	94.5%	pSS 22 sSS 18 AECG (2002)	-
(2) Studies which only determine the prevalence of Candida albicans oral lesions							
Tapper-Jones <i>et al;</i> 1980 Journal of Clinical Pathology	Cross-sectional United Kingdom	Welsh National School of Medicine Dental School	SS 16 (11) CG 16 (11)	SS 57 CG 57	SS 87.5% CG 87.5%	pSS 5 sSS 11 Bloch <i>et al</i> criteria (1965)	Examination, quantitative imprint culture technique
MacFarlane <i>et al;</i> 1984 Microbios	Cross-sectional United Kingdom	Glasgow Dental Hospital and School	SS 10 (9) CG 10 (9)	SS 62 CG 62	SS 90% CG 90%	Not determined Bloch <i>et al</i> criteria (1965)	Clinical changes in the tongue (Bertran 1967)
Hernández <i>et al;</i> 1989 Oral Surgery Oral Medicine Oral Pathology	Cross-sectional USA	Sjögren's syndrome Clinic of the University of California	246 (66) No CG	52	87.8%	pSS 166 sSS 80 Bloch <i>et al</i> Criteria (1965)	Specific observation of <i>Candida</i> lesions
Lundström <i>et al;</i> 1995 Clinical and Experimental Rheumatology	Cross-sectional Sweden	University Hospital, Linköping	40 (15) No CG	59	92.5%	pSS 40 Copenhagen criteria 1986	Clinical oral examination, evaluation of subjective oral symptoms
Soto-Rojas <i>et al;</i> 1998 Journal of Rheumatology	Cross-sectional Mexico	National Institute of Nutrition Salvador Zubirá	SS 50 (-) CG 31 (-)	pSS 56.9±11 sSS 47.4±13 CG 49.8±10	pSS 95.2% sSS 96.5% CG 93.5%	pSS 21 sSS 29 Keratoconjunctivitis sicca, minor salivary gland biopsy, abnormalities in sialography /scintigraphy	WHO recommendation (1987)
Kindelan <i>et al;</i> 1998 Oral Surgery Oral Medicine Oral Pathology	Cross-sectional United Kingdom	Charles Clifford Dental Hospital, Oral Medicine Clinic	28 (10) No CG	pSS 56.9 sSS 56.6	pSS 81.2% sSS 91.6%	pSS 16 sSS 12 European classification criteria of 1993	-

Table 1 continue. Study characteristics.

Rhodus <i>et al</i>; 1999 ENT Journal	Cross-sectional USA	University of Minnesota, Oral Medicine Clinic	SS 27 (0) CG 14 (0)	56.3	pSS 100% sSS 5.8% CG 92.8%	pSS 9 sSS 18 San Diego criteria	-
Leung <i>et al</i>; 2004 International Dental Journal	Cross-sectional China	SS: Rheumatology clinic, Queen Mary Hospital CG: Prince Philip Dental Hospital	SS 51 (-) CG29 (-)	pSS 51.4 sSS 43.33 CG 44.0	pSS 92.3% sSS 96% CG 93.1%	pSS 26 sSS 25 AECG (2002)	Clinical and mycological examinations by the same examiner. Mucositis as Spijkervet <i>et al.</i> (1989)
Ergun <i>et al</i>; 2010 Medicina Oral Patología Oral Cirugía Bucal	Cross-sectional Turkey	SS: Istanbul University, Faculty of Medicine CG: -	SS 47 (10) CG 37 (12)	SS 53.27 CG 54.27	-	pSS 14 sSS 23 Modified internationally agreed-on criteria for SS (2004)	Clinical, mycological examinations by the same examiner
Yan <i>et al</i>; 2011 Journal of Rheumatology	Cross-sectional China	Stomatological Hospital of Peking University	30 (-) No CG	48.6	100%	pSS 30 AECG (2002)	Clinical, mycological examinations by the same examiner
(3) Studies which determine the prevalence of oral lesions of autoimmune aetiology							
Likar-Manookin <i>et al</i>; 2013 Oral Diseases	Cohort study USA	Carolinas Medical Center, Baylor College of Dentistry, University of Florida	155 (-) No CG	57.9±12.5	90.3%	pSS 155 AECG (2002)	Clinical, histopathological examination. All oral lesions were documented

CG=Control Group, SS=Sjogren syndrome, pSS=Primary SS, sSS=Secondary SS, CD=Celiac Patients, F=female, AECG=American-European Consensus Group, (1)=Identified by their physician, (2)=Sjögren's syndrome foundation patients.

fulfil the eligibility criteria, were excluded (Appendix 1). Finally, 18 articles were included in our systematic review (3,9,11-15,19,21-30) (Fig. 1).

-Study characteristics

Seventeen of the eighteen selected articles were cross-sectional studies and the other one was a cohort study. They were published between 1980 and 2016. A total of 3290 patients were studied: 2426 were SS patients (of which known: 2111 had pSS and 216 sSS), 3 of the studies did not specify the type of SS (MacFarlane *et al.*, 10 SS patients; Koseki *et al.*, 54 SS patients; and Olate *et al.*, 35 SS patients), and 864 patients were CG (Table 1). The mean age of the subjects ranged from 28.25-62 years in the SS group and 24-62 years in the CG (Table 1).

Regarding to gender, in the SS patients the female percentage ranged from 81.2% to 100%, and in the CG from 87.5% to 100%. Three articles did not specify the gender of the sample (12,28,30).

We did not consider the CG in Patinen *et al.* study, since they were celiac patients; neither in Kindelan *et al.* study (since they were xerostomic controls), nor Yan *et al.* (because they had oral candidiasis) (Table 1).

-Main findings

The most frequent OL among SS patients was angular cheilitis, reported in fifteen of the eighteen selected papers. Atrophic glossitis was also common, reported in ten of the selected papers. Candida manifestations and recurrent or chronic oral ulcerations in eight of them; and grooves or fissuration of the tongue were reported in seven papers. None of the selected papers reflected the total prevalence within the SS or the CG patients (Table 2).

This is in accordance with what we found when compared to a CG. The types of OL which were significantly more common in SS are: angular cheilitis, (14,28) atrophic glossitis (9,28), grooves or fissuration of the tongue (9,14), clinical manifestation of candidiasis (14), erythematous candidiasis (28) and atrophic mucosa (28). Oral manifestations, with its respective percentages, both in SS and CG patients are recorded in Table 2.

-Risk of bias in individual studies

Using the predetermined 10 domains for the methodological quality assessment according to the JBI (17), we determined ten of the selected papers (3,11,12,14,21,22, 25,26,29,30) to have a low quality assessment and eight of them (9,13,15,19,23,24,27,28) to have a high quality assessment. Table 3 shows a more detailed description of the articles included.

-Risk of bias within studies

We detected some sources of information bias. First of all, different diagnosis criteria for SS have been used along the years. Second of all, some studies did not specify how the oral mucosal evaluation was carried out (3,13,19,24,30). Six studies (3,11,23,24,29,30) did not compare the outcomes with a healthy CG and three studies did not specify the gender of the sample nor the CG (12,28,30). In addition, three studies did not determine the type of SS studied (12,22,30). The studies did not take into account the presence of confounding factors as smoking and alcohol habits, other diseases or drugs intake, and eight of them did not report if the patients wore dentures (3,13-15,26,27,29,30).

-Risk of bias across studies

Due to the fact that only articles published in English were reviewed, bias due to language publication could

Table 2. Oral manifestations in SS and CG.

Study	Oral manifestations in SS and CG
<i>Tapper-Jones et al; 1980</i>	Angular cheilitis: SS 18.7% pSS 20% sSS 18.1% CG 0 Atrophic glossitis: SS 37.5% pSS 40% sSS 36.3% CG 0
<i>Macfarlane et al; 1984</i>	Angular cheilitis: SS 50% CG 0 Atrophic glossitis: SS 90% CG 0
<i>Hernández et al; 1989</i>	Angular cheilitis: SS 20% Atrophic glossitis: SS 44% Grooves/ Fissuration of the tongue: SS 52% Dorsal tongue erythema: SS 32% Patchy erythema (nonlingual): SS 26% Removable white plaques: SS 1%
<i>Lundström et al; 1995</i>	Angular cheilitis: pSS 35% Oral candidiasis: pSS 75% Recurrent or chronic ulcerations: pSS 40% Oral lichenoid lesions: pSS 18% Herpes labialis: pSS 2.5%
<i>Soto-Rojas et al; 1998</i>	Angular cheilitis: pSS 24% sSS 24% CG 0 (pSS vs CG $p=0.017$; sSS vs CG $p=0.012$) Atrophic glossitis: pSS 62% sSS 76% CG 16% Oral candidiasis: pSS 71% sSS 76% CG 23% (pSS vs CG $p<0.01$; sSS vs CG $p<0.001$) Grooves/ Fissuration of the tongue: pSS 62% sSS 76% CG 16% (pSS vs CG $p=0.001$; sSS vs CG $p<0.001$) Removable white plaques: pSS 4.76% sSS 6.8%
<i>Kindelan et al; 1998</i>	Angular cheilitis: pSS 6.2% sSS 16.6% Atrophic glossitis: pSS 6.2% Oral candidiasis: pSS 18.75% sSS 25% Denture stomatitis: pSS 6.2% sSS 8.3% Dorsal tongue erythema: sSS 8.3% Erythematous candidiasis: sSS 8.3%
<i>Pedersen et al; 1999</i>	Angular cheilitis: pSS 18.7% CG 0 Atrophic glossitis: pSS 68.7% CG 0 Oral candidiasis: pSS 18.7% CG 0 Recurrent or chronic ulcerations: pSS 25% CG 0 Denture stomatitis: pSS 12.5% CG 0 Mucosal friction: pSS 62.5% CG 0
<i>Rhodus et al; 1999</i>	Oral candidiasis: SS 48% CG 0 Angular cheilitis: SS 81% CG 0 Removable white plaques: SS 14% CG 0
<i>Patinen et al; 2004</i>	Recurrent or chronic ulcerations: SS 30% CD+SS 30% Oral lichenoid lesions: SS 35% CD+SS 15% Leukoplakia: SS 25% CD+SS 5%
<i>Köseki et al; 2004</i>	Angular cheilitis: SS 44.5% CG 2.6% Atrophic glossitis: SS 16.7% CG 13.5% Grooves/ Fissuration of the tongue: SS 33.3% CG 2.7% Shiny tongue: SS 16.7% CG 0 Strawberry tongue: SS 5.6% CG 0
<i>Leung et al; 2004</i>	Angular cheilitis: pSS 11.5% sSS 12% CG 0 Atrophic glossitis: pSS 7.6% sSS 8% CG 0 Removable white plaques: pSS 3.8% sSS 4% CG 0 Erythematous candidiasis: pSS 3.8% sSS 4% CG 0
<i>Márton et al; 2006</i>	Angular cheilitis: SS 2.04% CG 4.6% Atrophic glossitis: SS 34.7% CG 9.3% ($p<0.01$) Denture stomatitis: SS 20.4% CG 4.6% Grooves/ Fissuration of the tongue: SS 40.8% CG 4.6% ($p<0.01$) Median rhomboid glossitis: SS 6.1% CG 11.6% Geographic tongue: SS 2.04% CG 4.6% Black hairy tongue: SS 16.3% CG 4.6% Atrophic mucosa: SS 10.2% CG 2.32%
<i>Fox et al; 2008</i>	Recurrent or chronic ulcerations: PhysR-Pss 41% SFS-PSS 46% ($p<0.05$)
<i>Ergun et al; 2010</i>	Angular cheilitis SS 21.6% CG 0 ($p=0.005$) Atrophic glossitis SS 48.6% CG 10.8% ($p<0.001$) Recurrent or chronic ulcerations: SS 35.13% CG 0 Erythematous candidiasis: SS 62.16% CG 13.5% ($p=0.000$) Atrophic mucosa: SS 75.7% CG 8.1% ($p=0.0001$)
<i>Yan et al; 2011</i>	Angular cheilitis: pSS 6.66% Oral candidiasis: pSS 8.7% Denture stomatitis: pSS 3.33% Median rhomboid glossitis: pSS 6.6% Dorsal tongue erythema: pSS 3.33%
<i>Likar-Manookin et al; 2013</i>	Oral candidiasis: 29.9% Recurrent or chronic ulcerations: Recurrent aphthous stomatitis: 3.9% Chronic Ulcerative Stomatitis: 0.6% Lichen planus: 7.1%
<i>Olate et al; 2014</i>	Angular cheilitis: 14% Oral candidiasis: 3%

Table 2 continue. Oral manifestations in SS and CG.

	<p>Recurrent or chronic ulcerations: Ulcers 3% Aphthae 31% Denture stomatitis: 26% Removable white plaques: 0% Erythematous candidiasis: 3%</p>
<i>Blochowiak et al; 2016</i>	<p>Angular cheilitis: pSS 18.2% sSS 22.2% Non-specific ulceration: pSS 9.1% sSS 22.2% Small Aphthae: pSS 13.6% sSS 11.1% Sutton's aphthae: pSS 4.5% sSS 0 Grooves/ Fissuration of the tongue: pSS 4.5% sSS 0 Denture stomatitis: pSS 4.5% sSS 0 Geographic tongue: pSS 0 sSS 11.1%</p>

CG=Control Group, SS=Sjogren syndrome, pSS=Primary SS, sSS=secondary SS, CD=Celiac Patients.

not be ruled out. Even though we searched four databases, we cannot guarantee that some related papers might not have been identified. Additionally, not all OL were classified in the same way, and not all the studies specified if such lesions were reported by a calibrated (or always the same) examiner.

Discussion

-Summary of evidence

SS is known to be one of the most common rheumatic diseases. To date, there is not a global overview of which are the most common OL in these patients, neither if they appear more frequently in SS than in healthy population.

-Main findings

We identified 18 studies reporting prevalence of oral mucosal lesions in SS, 10 of them compared to a healthy CG. We found surprising the young age of the patients. This is due to Pedersen *et al.* study consider a young CG, with a mean age of 24, and Blochowiak *et al.*, a study group with a mean age of 28.5. The rest of the papers, have a mean age around 50-60 years, which is more in accordance with the mean age of this disease (Table 1).

In this systematic review, OL were more common among SS patients compared to non-SS patients. Angular cheilitis was the most frequent OL in SS patients, followed by atrophic glossitis; candida lesions; ulcers and grooves or fissuration of the tongue (Table 2, 2 continue).

When compared to a CG, the types of OL that appeared more frequently in SS with a statistical signification were also angular cheilitis; (14,28) clinical manifestation of candidiasis; (14) erythematous candidiasis;(28) atrophic mucosa; (28) atrophic glossitis (9,28) and grooves or fissuration of the tongue (9,14). These two last tongue alterations are characteristic signs of oral mucosal desiccation (9).

Geographic tongue was reported in two of the included papers (3,9). Less frequent tongue alterations were shiny tongue, strawberry tongue (12), and black hairy tongue (9) (Table 2, 2 continue). These tongue conditions, despite the discomfort that they cause, uncommonly require treatment.

The association between SS and OL of autoimmune aetiology remains unclear. Likar-Manookin *et al.* conducted the first study of autoimmune oral diseases in pSS. This study observed that 12.3% of pSS patients presented autoimmune OL such as lichen planus (7.1%) and recurrent apthous stomatitis (3.9%). Chronic or recurrent ulceration seem to be common among SS patients: Lundström and Lindström reported a prevalence of 40%, which is in accordance with Fox *et al.* (43%); Ergun *et al.* (35.1% of oral ulcerations in the SS group vs 0% in the CG); Pedersen *et al.* (25%); and Patinen *et al.* (30%). Olate *et al.* differentiate between ulcers (3%) and apthae, with a higher prevalence: 31%; and Blochowiak *et al.* classify them in non-specific ulceration (9.1% pSS, 22.2% sSS), small apthae (13.6% pSS, 11.1% sSS), and Sutton's apthae (4.5% pSS, 0% sSS). In these papers the possible aetiology of these ulcerations was not given (Table 2, 2 continue).

Less frequently reported were oral lichenoid lesions (18-35%) (11,26), herpes labialis (2.5%) (11) and oral mucosal friction (62%) (25).

-Secondary data

The increased prevalence of OL in SS may be due to the impaired salivary gland function in these patients (25). Proper levels of saliva allow for lubrication of the mucosa, enhance healing of damage tissues, and play an essential role in local immunity (10,15,19). Additionally, Pedersen *et al.* found that oral mucosal changes occurred more frequently in patients with the lowest salivary flow rates.

It seems to be an inverse relationship between the rate of salivary flow and the presence of candidiasis: low levels of saliva are related to the presence of candidiasis (12,15,29,30). Kindelan *et al.* and Yan *et al.* found a significant inverse relationship between unstimulated salivary flow and Candida infection. Pseudomembranous candidiasis or removable white plaques was reported by five authors (18,19,23,27,30). We found interesting the fact that among SS patients pseudomembranous candidiasis was not common, with a prevalence range in the cited articles of 0%-6.8%. Denture wearing is one of the major predisposing factors for oral candidiasis, since the fitting surface of the denture is the main reservoir

Table 3. Risk of bias according to the JBI.

	Lupper Jones <i>et al</i> ; 1980	Mac Farlane <i>et al</i> ; 1984	Hernández <i>et al</i> ; 1989	Lundstrom <i>et al</i> ; 1995	Soto Rojas <i>et al</i> ; 1998	Pedersen <i>et al</i> ; 1999	Rhodus <i>et al</i> ; 1999	Palinen <i>et al</i> ; 2004	Koski <i>et al</i> ; 2004	Leung <i>et al</i> ; 2004	Marron <i>et al</i> ; 2006	Fox <i>et al</i> ; 2008	Ergun <i>et al</i> ; 2010	Yan <i>et al</i> ; 2011	Likar-Mannokin <i>et al</i> ; 2013	Olate <i>et al</i> ; 2014	Blochowiak <i>et al</i> ; 2016
1. Was the sample representative of the target population?	Y	U	Y	Y	U	Y	Y	Y	U	Y	Y	Y	Y	Y	Y	U	U
2. Were study participants recruited in an appropriate way?	U	Y	Y	U	Y	U	U	U	U	U	U	Y	U	Y	Y	U	U
3. Was the sample size adequate?	U	U	Y	U	U	U	U	U	U	U	U	U	U	U	U	U	U
4. Were the study subjects and settings described in detail?	Y	U	Y	N	Y	Y	Y	Y	U	Y	Y	Y	Y	U	Y	U	N
5. Is the data analysis conducted with sufficient coverage of the identified outcomes?	U	Y	U	Y	Y	U	U	U	U	Y	Y	Y	Y	U	U	Y	N
6. Were objective, standard criteria used for measurement of the condition?	U	Y	U	U	Y	U	Y	U	U	U	Y	U	Y	U	U	U	U
7. Was the condition measured reliably?	U	U	U	U	U	U	Y	U	U	U	U	U	Y	U	U	U	U
8. Was there appropriate statistical analysis?	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	U	Y	U	N
9. Are all the important confounding factors, subgroups identified and accounted for?	U	U	U	U	U	U	U	U	U	Y	U	U	U	U	U	U	Y
10. Were subpopulation identified using objective criteria?	U	U	U	Y	U	Y	U	Y	U	Y	Y	Y	U	U	Y	U	Y

Y=Yes, N=No, U=Unclear, N/A=Not applicable.

of the yeast (28). Nevertheless, neither Soto-Rojas *et al.* nor Pedersen *et al.* found a direct relationship between the presence of oral candidiasis and the use of dentures in SS patients.

-Strength and limitations

In order to carry out this systematic review, we conducted a specific search strategy for study selection. We included only those studies reporting prevalence of OL within the SS patients and, when available, those that compared them with a healthy CG. The comparison of the studies was limited due to the high degree of heterogeneity of OL. Although four databases were searched, we cannot rule out having missed relevant studies, also due to publication bias.

Diagnosis criteria of SS have changed periodically among the years. Since we did not have publication time restriction, different diagnostic criteria has been analysed among the reviewed studies. This must be taken into consideration when interpreting the results.

Conclusions

In summary, the results of this systematic review showed that the prevalence of oral mucosal lesions in SS patients is higher than in non-SS patients. Angular cheilitis, oral manifestations of candidiasis, ulcerations, atrophic glossitis and grooves or fissuration of the tongue were the most reported lesions. When compared to a CG, the same lesions mentioned before appeared more frequently in SS patients. Some of these lesions (angular cheilitis, oral manifestation of candidiasis, grooves or fissuration of the tongue) seem to be related to the impaired salivary gland function: low levels of saliva predispose to these kind of OL. Nevertheless, the relationship of other autoimmune OL as ulcerations remains unclear. This type of lesions may be directly attributed to SS and not necessary secondary results of the hyposialia. The clinician should know which the most frequent OL in SS patients are, in order to carry out dental protocols with the objective of preventing, diagnosing and treating them correctly, and therefore, improve the quality of life of SS patients.

Owing to the high degree of heterogeneity regarding the types of SS, diagnosis criteria of SS, and different diagnosis criteria of OL, it was difficult to compare the studies. In addition, the quality assessment showed the low quality of most of the existing studies. In our opinion, it is necessary to collect other risk factors in these types of studies such as alcohol or smoking habits, presence of removable prosthesis, oral status, systemic diseases, and drugs intake; considering that these factors could be also related to the presence of oral diseases. The majority of the studies reviewed, only determined the presence of *Candida albicans* oral manifestation. Therefore, we recommend that new studies in which a complete oral mucosal evaluation, looking for all possible OL ought to be carried out.

References

- Aframian DJ, Kontinen YT, Carrozzo M, Tzioufas AG. Urban legends series: Sjögren's syndrome. *Oral Dis*. 2013;19:46-58.
- Mathews SA, Kurien BT, Scofield RH. Oral manifestations of Sjögren's syndrome. *J Dent Res*. 2008;87:308-18.
- Blochowiak K, Olewicz-Gawlik A, Polanska A, Nowak-Gabryel M, Kocięcki J, Witmanowski, H, et al. Oral mucosal manifestations in primary and secondary Sjögren syndrome and dry mouth syndrome. *Adv Dermatol Allergol*. 2016;33:23-7.
- Baldini C, Talarico R, Tzioufas AG, Bombardieri S. Classification criteria for Sjögren's syndrome: A critical review. *J Autoimmun*. 2012;19:9-14.
- Patel R, Shahane A. The epidemiology of Sjögren's syndrome. *Clin Epidemiol*. 2014;6:247-55.
- Vitali C, Bombardieri S, Jonsson R, Moutsopoulos HM, Alexander EL, Carsons SE, et al. Classification criteria for Sjögren's syndrome: a revised version for the European criteria proposed by the American-European Consensus Group. *ARD*. 2002;61: 554-8.
- Shiboski CH, Shiboski SC, Seror R, Criswell LA, Labetoulle M, Lietman TM, et al. 2016 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism classification criteria for primary Sjögren's syndrome. A consensus and data-driven methodology involving three international patient cohorts. *ARD*. 2016;76:9-16.
- Ship JA, Fox PC, Baum BJ. How much saliva is enough? 'Normal' function defined. *JADA*. 1991;122:63-9.
- Márton K, Boros I, Varga G, Zelles T, Fejérdy P, Zeher M, et al. Evaluation of palatal flow rate and oral manifestations in patients with Sjögren's syndrome. *Oral Dis*. 2006;12:480-6.
- Sciubba JJ. Sjögren's syndrome: pathology, oral presentation, and dental management. *Compendium*. 1994;15:1084,1086,1088 passim; quiz 1096.
- Lundström IM, Lindström FD. Subjective and clinical oral symptoms in patients with primary Sjögren's syndrome. *Clin Exp Rheumatol*. 1995;13:725-31.
- Koseki M, Maki Y, Matsukubo T, Ohashi Y, Tsubota K. Salivary flow and its relationship to oral signs and symptoms in patients with dry eyes. *Oral Dis*. 2004;10:75-80.
- Fox PC, Bowmann SJ, Segal B, Vivino FB, Murukutla N, Choueiri K, et al. Oral involvement in primary Sjögren syndrome. *JADA*. 2008;139:1592-601.
- Soto-Rojas A, Villa A, Sifuentes-Osornio J, Alarcón-Segovia D, Kraus A. Oral manifestations in patients with Sjögren's syndrome. *J Rheum*. 1998;25:906-10.
- Likar-Manookin K, Stewart C, Al-Hashimi I, Curtis W, Berg K, Cherian K, et al. Prevalence of oral lesions of autoimmune etiology in patients with primary Sjögren's syndrome. *Oral Dis*. 2013;19:598-603.
- Shamseer L, Moher D, Clarke M. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015: elaboration and explanation. *BMJ*. 2015;349:g7647.
- Munn Z, Moola S, Riitano D, Lisy K. The development of a critical appraisal tool for use in systematic reviews addressing questions of prevalence. *IJHPM*. 2014;3:123-8.
- Soto-Rojas A, Villa A, Sifuentes-Osornio J, Alarcón-Segovia D, Kraus A. Oral candidiasis and Sjögren's syndrome. *J Rheum*. 1998;25:911-5.
- Rhodus NL, Bloomquist C, Liljemark W, Bereuter J. Prevalence, density, and manifestations of oral *Candida albicans* in patients with Sjögren's syndrome. *J Otolaryngol*. 1997;26:300-5.
- Rhodus NL, Bloomquist C, Liljemark W, Bereuter J. Oral *Candida albicans* in patients with Sjögren's syndrome. *ENT Journal*. 1999;78:47-53.
- Tapper-Jones L, Aldred M, Walker DM. Prevalence and intra-oral distribution of *Candida albicans* in Sjögren's syndrome. *J Clin Pathol*. 1980;33:282-7.
- MacFarlane TW. The oral ecology of patients with severe Sjögren's syndrome. *Microbios*. 1984;41:99-106.
- Hernández YL, Daniels TE. Oral candidiasis in Sjögren's syn-

drome: prevalence, clinical correlations, and treatment. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1989;68:324-9.

24. Kindelan SA, Yeoman CM, Douglas CWI, Franklin C. A comparison of intraoral *Candida* carriage in Sjögren's syndrome patients with healthy xerostomic controls. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1998;85:162-7.

25. Pedersen AM, Reibel J, Nordgarden H, Bergem HO, Jensen JL, Nauntofte B. Primary Sjögren's syndrome: salivary gland function and clinical oral findings. *Oral Dis.* 1999;5:128-38.

26. Patinen P, Aine L, Collin P, Hietanen J, Korpela M, Enckell G, et al. Oral findings in coeliac and Sjögren's syndrome. *Oral Dis.* 2004;10:330-4.

27. McMillan AS, Leung KW, Wong MCM, Lau CS, Mok TMY. Oral health condition and saliva flow in southern Chinese with Sjögren's syndrome. *Int Dent J.* 2004;54:159-65.

28. Ergun S, Cekici A, Nursen Topcuoglu N, Migliari DA, Güven Külekçi G, Tanyeri H, Isık G. Oral status and *Candida* colonization in patients with Sjögren's Syndrome. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2010;15:e310-5.

29. Yan Z, Young LA, Hua H, Xu Y. Multiple Oral *Candida* Infections in Patients with Sjögren's syndrome- Prevalence and Clinical and Drug Susceptibility Profiles. *J Rheum.* 2011;38:2428-31.

30. Olate S, Muñoz D, Neumann S, Pozzer L, Cavalieri-Pereira L, de Moraes M. A descriptive study of the oral status in subjects with Sjögren's syndrome. *IJCEM.* 2014;7:1140-4.

Author contributions

JS did the search analysis, designed the methodology, reviewed all the selected studies, extracted the data and wrote the paper. JG contributed to the methodology, data collection and extraction. RMLP solved differences with eligible studies and contributed to the conceptualization and writing of the original draft. MF, LC and GH helped with the supervision, review and writing of the final version of this paper.

Funding

This work was not supported by other organizations.

Conflict of interest

The authors declare that they have no conflict of interest.

ARTÍCULO 2

ARTÍCULO 2

“Lesiones orales en pacientes con síndrome de Sjögren primario. Estudio transversal de casos y controles”

Objetivo: Evaluar la presencia de lesiones orales en un grupo de pacientes con síndrome de Sjögren primario (SSp) y comparar dichos resultados con un grupo control (GC) similar en edad y sexo.

Material y métodos: Se realizó un estudio observacional transversal con 61 pacientes con SSp (60 mujeres, 1 hombre, edad media $57,64 \pm 13,52$) diagnosticados según los criterios americanos-europeos (2002) y 122 pacientes control (120 mujeres, 2 hombres, edad media $60,02 \pm 13,13$). Se recogieron datos demográficos, historia médica, lesiones orales en ambos grupos y niveles de flujo salival en los pacientes con SSp.

Resultados: Comparados con los controles, los pacientes con SSp tenían 3,95 más probabilidades de sufrir lesiones orales (OR 3,95; 95% CI 2,06-7,58; $p=0,0001$). Un 57,4% de los pacientes con SSp presentaron lesiones orales frente a un 25,4% en el GC. Las más frecuentes fueron candidiasis (13,1% vs 2,5%), lesiones traumáticas (13,1% vs 4,1%), aftas (8,2% vs 0) y lengua fisurada (8,2% vs 0,8%). Los pacientes con SSp y lesiones orales tenían menores niveles de flujo salival (estimulado y no estimulado), aunque estas diferencias no fueron significativas. En los pacientes con SSp se encontró una asociación estadísticamente significativa entre la presencia de lesiones orales y la presencia de manifestaciones sistémicas y al agrandamiento parotídeo.

Conclusiones: Los pacientes con SSp presentan más lesiones orales que la población general, sobre todo aquellos con manifestaciones sistémicas del SSp.

Oral lesions in patients with primary Sjögren's syndrome. A case-control cross-sectional study

Julia Serrano ¹, Rosa María López-Pintor ², Mónica Fernández-Castro ³, Lucía Ramírez ², Mariano Sanz ², Elisabeth Casañas ², Jesús Alberto García ⁴, Sheila Recuero ⁵, Cristina Bohorquez ⁶, Gonzalo Hernández ² on behalf of EPOX-SSp group

¹ pHD student. Department of Dental Clinical Specialties, School of Dentistry, Complutense University, Madrid, Spain

² Department of Dental Clinical Specialties, School of Dentistry, Complutense University, Madrid, Spain

³ Rheumatology Service, Hospital Puerta de Hierro, Madrid, Spain

⁴ Rheumatology Service, Hospital de la Princesa, Madrid, Spain

⁵ Rheumatology Service, Fundación Jiménez Díaz, Madrid, Spain

⁶ Rheumatology Service, Hospital Príncipe de Asturias, Alcalá de Henares, Madrid

Correspondence:

Departamento de Especialidades Clínicas Odontológicas
Facultad de Odontología
Universidad Complutense de Madrid
Plaza Ramón y Cajal s/n, 28040 Madrid, Spain
rmlopez@ucm.es

Received: 04/06/2019
Accepted: 07/07/2019

Serrano J, López-Pintor RM, Fernández-Castro M, Ramírez L, Sanz M, Casañas E, *et al.* Oral lesions in patients with primary Sjögren's syndrome. A case-control cross-sectional study. Med Oral Patol Oral Cir Bucal. 2020 Jan 1;25 (1):e137-43.
http://www.medicinaoral.com/pubmed/medoralv25_i1_p137.pdf

Article Number: 23254 <http://www.medicinaoral.com/>
© Medicina Oral S. L. C.I.F. B 96689336 - pISSN 1698-4447 - eISSN: 1698-6946
eMail: medicina@medicinaoral.com
Indexed in:
Science Citation Index Expanded
Journal Citation Reports
Index Medicus, MEDLINE, PubMed
Scopus, Embase and Emcare
Índice Médico Español

Abstract

Background: To evaluate the presence of oral lesions in a group of patients with primary Sjögren's syndrome (pSS) and compare these results with a matched control group (CG).

Material and Methods: An observational cross-sectional study was conducted. 61 pSS patients (60 women, 1 man, mean age 57.64±13.52) diagnosed according to the American European Criteria (2002), and 122 matched control patients (120 women, 2 men, mean age 60.02±13.13) were included. Demographic and medical data, oral lesions and salivary flow rate were collected.

Results: Compared with the controls, pSS patients were 3.95 more likely to have oral lesions (OR 3.95; 95% CI 2.06-7.58; p=0.0001). 57.4% pSS patients presented oral lesions compared to 25.4% in CG. The most common were candidiasis (13.1% vs 2.5%), traumatic lesions (13.1% vs 4.1%), apthae (8.2% vs 0), and fissuration of the tongue (8.2% vs 0.8%). pSS patients with oral lesions had lower salivary flow levels (stimulated and unstimulated), although these differences were not significant. Significant associations were found between the presence of oral lesions and systemic manifestations and history of parotid gland enlargement in pSS patients.

Conclusion: pSS patients suffer more oral lesions than general population and these lesions may aggravate the pSS disease.

Key words: Sjögren's syndrome, oral lesions, oral diseases, oral manifestations, oral disorders.

Introduction

Sjögren syndrome (SS) is a systemic autoimmune exocrinopathy of unknown aetiology. Different predisposing factors along with several immune-related processes have been described in its pathogenesis, supporting the idea of a multifactorial disease (1). It can occur as primary SS (pSS), when it courses as an isolated disorder or as secondary SS when it appears in association with another systemic autoimmune disease (2). pSS usually emerges in the 4th - 5th decade of life, affecting women more than men, in a proportion 9:1, and its prevalence rates range between 0.1 to 4.8% (1,3,4).

pSS is a chronic inflammatory disease characterized by lymphocytic infiltration of the lacrimal and salivary glands resulting in the primary symptoms of this condition: presence of dry eyes and hyposalivation. Almost half of the patients develop extraglandular manifestations, such as pulmonary, liver, kidney, vascular system, nervous system, respiratory and/or gastrointestinal tract involvement (4). Different pSS classification systems have been published (5), although the most widely used has been the proposed by the American-European Consensus Group (AECG) in 2002 (6). In 2016, the American College of Rheumatology and the European League against Rheumatism developed new classification criteria replacing the previous ones (7).

Saliva is essential in maintaining oral health. It has important functions, such as lubrication, buffering, antibacterial/antifungal activity, as well as the facilitation of digestion and tooth remineralization. The decrease of saliva increases the risk of tooth decay, oral soreness, taste alterations and halitosis. It may also increase the difficulty in wearing dentures. Painful tongue, fissures on the tongue and mucosal ulcers are also common in pSS patients (2,8,9,10,11). Only two studies (10,11) have reported the prevalence of oral lesions in these patients and previous investigations have connected the use of dental prosthesis with the presence of oral lesions, especially candidiasis (9,10,12) but there are no studies that relate other predisposing factors such as tobacco or alcohol consumption, drug intake, or other systemic diseases such as diabetes or hypertension with the presence of oral lesions in pSS patients.

Therefore, the main objective of the present study was to evaluate the presence of oral lesions in pSS patients and to compare with a matched CG. The second goal was to study the association between oral lesions and different risk factors and pSS variables.

Material and Methods

- Study design and patient selection

A cross-sectional case-control study was conducted, with an inclusion period of twenty months. The present study is part of a project (EPOX-SSp project) studying the oral health condition of pSS patients in the Commu-

nity of Madrid (12). All the procedures were carried out according to the Declaration of Helsinki and its following revision, and the study protocol was approved by the Ethical Committee of the University Hospital of La Paz, Madrid (no: HULP PI-1891). This study followed the STROBE guidelines for reporting.

A consecutive sampling of all pSS patients attending different rheumatology services in the region of Madrid between October 2015 and June 2017, were invited to participate. These inclusion criteria included being over 18 years old and having the diagnosis of pSS according to the diagnostic criteria proposed by the AECG (6). Subjects were excluded when the selected patient presented physical or psychological difficulties to attend the School of Dentistry or with a history of systemic autoimmune connective tissue disease (apart from pSS). A rheumatologist initially evaluated the inclusion and exclusion criteria and registered the demographic and pSS characteristics, including the time from diagnosis, serological data (rheumatoid factor, immunoglobulins alteration, antinuclear autoantibodies), and systemic manifestations of pSS (parotid enlargement, musculoskeletal, skin, lung, renal, central nervous system, peripheral nervous system, haematological, gastrointestinal or cardiac involvement). Selected patients were then instructed to contact the Oral Medicine Postgraduate Program at the Faculty of Odontology in the Complutense University of Madrid for an oral examination. The matched CG consisted of consecutive patients with similar age and gender, who attended a primary physician consultation for routine medical check-ups at different Health Centers of the Region of Madrid, but not in relation with any oral pathology. Exclusion criteria for CG were patients in treatment with corticosteroids, antifungal or antibiotic agents, and/or with history of systemic autoimmune connective tissue disease.

- Variables and data sources

At the Faculty of Odontology, all demographic data (age and gender), medical history, drugs (type and number of medicines), alcohol intake, tobacco consumption and dose as well as presence and type of dentures were recorded in both groups. A complete oro-facial examination was carried out by a specialist in oral medicine (JS), focused on detecting parotid gland enlargement and intraoral mucosal or oral lesions. To diagnose oral lesions the WHO guidelines were followed (13) recording the number, type of lesion, location, size, clinical appearance, time of evolution and signs and symptoms.

Collection of stimulated (SWS) and unstimulated saliva (UWS) was performed in pSS patients by one specialist in oral medicine (LR). Appointments were between 8.00 and 10.00 am, and patients were asked not to brush their teeth, eat, drink or smoke for at least 90 minutes prior to the appointment. UWS was always collected first by drooling for 15 minutes. Patients were told to

be relaxed, and to keep the mouth slightly open and not to swallow. To collect SWS patients were given a paraffin gum and asked to chew it and continuously spit out the saliva into a plastic container for 10 minutes. The flow rates were recorded as ml/min. Hyposalivation was defined as a flow rate <0.7ml/min for SWS and <0.1ml/min for UWS. Additionally, each patient in the pSS group was asked if they had dry mouth sensation, dysphagia and alteration in taste or pain in the tongue.

- Data Analysis. Sample size

The sample size was calculated considering the data on prevalence of oral lesions (61.2%) in pSS patients reported by Likar-Manookin *et al.*. Since this study did not compare OLs with a CG, we used the percentage of OLs of the CG of the study of López-Pintor *et al.*, (14) which compared the presence of OLs in renal transplant patients with a CG (23.4%) using the same methodology. Using an $\alpha=0.05$ and a statistical power of 95%, 41 subjects were needed in each group.

- Data Analysis. Observational Study

Categorical variables were presented as numbers and percentages while quantitative variables as means \pm standard deviation (SD). Kolmogorov-Smirnoff test was applied to establish the goodness of fit to normality for the variables studied. To determine differences of categorical variables between the two groups chi-squared test or Fisher's exact test were used. Differences of quantitative variables between CG and pSS group were compared by the t-student test. U Mann-Whitney test was used to determine the possible relationship between pSS intragroup quantitative variables and the presence of oral lesions. To identify statistically significant association between oral lesions and pSS binary logistic regression was applied. From this analysis, odds ratio (OR) with 95% Confidence Interval (CI) was presented with the associated *p*-value. Differences were considered significant if *p* was \leq than 0.05.

Results

All demographic data from the selected patients are depicted in Table 1. Sixty-seven patients diagnosed with possible pSS were evaluated at the oral medicine clinic in the Complutense University. Among them, 61 patients (60 women and 1 man, mean age 57.64 \pm 13.52 years) fulfilled the inclusion criteria proposed by the AECG in 2002. One hundred twenty-two CG patients (120 women and 2 men, 60.02 \pm 13.13 years) were included.

Table 2 depicts the characteristics of pSS patients, according with the 2002 AECG. pSS systemic manifestations were also recorded and expressed as number and percentage.

- Oral lesions in pSS and CG

Compared with the control group, pSS patients were 3.95 more likely to have oral lesions (OR 3.95; 95% CI 2.06-

7.58; *p*=0.0001). A 57.4% of pSS patients had some type of oral lesion vs. 25.4% of CG patients (*p*=0.0001). The mean number of oral lesions was 0.75 \pm 0.79 in the study group and 0.27 \pm 0.51 in the CG (*p*=0.0001). Twenty-one different types of lesions were recorded. The most common in both pSS and CG were candidiasis (13.1% vs. 2.5%, *p*=0.007), traumatic lesions (13.1% vs. 4.1% *p*=0.03), apthae (8.2% vs. 0%, *p*=0.004), and grooves or fissuration of the tongue (8.2% vs. 0.8% *p*=0.02%). The most frequent type of oral candidiasis was denture stomatitis (8.2% vs. 1.6%, *p*=0.04) (Table 3).

- Oral lesions and clinical pSS variables

In pSS group, a significant relationship was found between the presence of systemic manifestations associated to pSS, and the appearance of oral lesions. 69.7% of pSS patients with systemic manifestation of the disease suffered oral lesions (*p*=0.03). Additionally, 75% of pSS patients who had had history of parotid enlargement presented oral lesions (*p*=0.05) (Table 2).

- Oral lesions and salivary flow rates in pSS

Table 4 shows the relationship between the presence of oral lesions and UWS and SWS flow rates and hyposalivation. pSS patients with oral lesions suffered more UWS and SWS hyposalivation and had lower UWS and SWS flow rates compared with those without oral lesions, but no significant associations were found.

Table 1: pSS and CG patients demographic data.

Variable	pSS (n=61)	CG (n=122)	<i>p</i>
Age (years)	57.64 \pm 13.52	60.02 \pm 13.13	0.98 ^a
Gender			
Male	1 (1.6%)	2 (1.6%)	1 ^c
Female	60 (98.4%)	120 (98.4%)	1 ^c
Tobacco			
Active smokers	8 (13.1%)	16 (13.1%)	1 ^b
Number cigarettes/day	0.75 \pm 3.05	1.44 \pm 5.67	0.84 ^a
Diabetes patients	3 (4.9%)	6 (4.9%)	1 ^b
Alcohol	13 (21.3%)	26 (21.3%)	1 ^b
Antidepressant treatment	7 (11.5%)	14 (11.5%)	1 ^b
Antihypertensive treatment	12 (19.7%)	24 (19.7%)	1 ^b
Xerostomia inducing drugs	17 (27.9%)	25 (20.5%)	0.27 ^c
Number of drugs	2.91 \pm 2.51	0.37 \pm 0.54	0.001 ^a
Patients with dentures	13 (21.3%)	26 (21.3%)	1 ^b
Acrylic denture	5 (8.2%)	12 (9.8%)	0.16 ^b
Metallic denture	5 (8.2%)	14 (11.5%)	0.16 ^b
Acrylic and metallic denture	1 (1.6%)	0	0.16 ^b
Implant-supported denture	2 (3.3%)	0	0.16 ^b

Values are number (%) and mean \pm standard deviation (SD). Statistical test: aT-student test, b Fisher's exact test and cChi-squared test.

Table 2: pSS characteristics of the study group (n=61) according with the 2002 AECG and its relationship with oral lesions. pSS systemic and serological manifestations and its relationship with oral lesions.

pSS characteristics	Patients with (n / %)	Of which oral lesions	P
Oral symptoms	59 (96.7%)	33 (55.9%)	0.5 ^c
Ocular symptoms	61 (100%)	35 (57.4%)	-
Oral signs	32 (52.5%)	17 (53.1%)	0.6 ^c
Ocular signs	53 (86.9%)	28 (52.8%)	0.12 ^c
Histopathology	32 (52.5%)	18 (56.2%)	0.85 ^b
Autoantibodies anti-Ro/ anti-La	55 (90.2%)	31 (56.4%)	1 ^c
pSS systemic manifestations			
Whatever systemic manifestation	33 (54.1%)	23 (69.7%)	0.03 ^b
Parotid enlargement	20 (32.8%)	15 (75%)	0.05 ^b
Musculoskeletal involvement	29 (47.5%)	17 (58.62%)	0.85 ^b
Skin involvement	14 (23%)	8 (57.14%)	0.98 ^b
Renal involvement	0	0	-
Lung involvement	5 (8.2%)	2 (40%)	0.64 ^c
Central nervous system involvement	1 (1.6%)	1 (100%)	1 ^b
Peripheral nervous system involvement	2 (3.3%)	1 (50%)	1 ^c
Hematological involvement	18 (29.5%)	10 (55.5%)	0.85 ^b
Gastrointestinal involvement	3 (4.9%)	2 (66.7%)	1 ^c
Cardiac involvement	0	0	-
pSS serological manifestations			
RF+	33 (54.1%)	19 (57.57%)	0.67 ^b
ANA+	56 (91.8%)	32 (57.14%)	1 ^c
Modified immunoglobulins	36 (59%)	20 (55.55%)	0.73 ^b

Values are number (%) of patients. RF, Rheumatoid Factor; ANA, Antinuclear autoantibodies. ^aThe second column makes reference to how many patients with positive criteria or manifestation presented oral lesions, presented as number and percentage. Statistical test: ^bChi-squared test or ^cFisher's exact test.

Table 3: Types and number of oral lesions in pSS and CG.

Oral lesions	pSS	CG	P
Number of patients with oral lesions (n, %)	35 (57.4%)	31 (25.4%)	0.0001 ^a
Number of oral lesions (mean ± SD)	0.75±0.79	0.27±0.51	0.0001 ^a
Types of oral lesions:			
Traumatic lesions	8 (13.1%)	5 (4.1%)	0.03 ^c
Oral candidiasis	8 (13.1%)	3 (2.5%)	0.007 ^c
Denture stomatitis	5 (8.2%)	2 (1.6%)	0.04 ^c
Angular cheilitis	3 (4.9%)	1 (0.8%)	0.10 ^c
Median rhomboid glossitis	1 (1.6%)	0	0.33 ^c
Fissured tongue	5 (8.2%)	1 (0.8%)	0.02 ^c
Aphthae	5 (8.2%)	0	0.004 ^c
Coated tongue	4 (6.6%)	2 (1.6%)	0.09 ^c
Petechiae	2 (3.3%)	0	0.11 ^c
Depapillation of the tongue	2 (3.3%)	0	0.11 ^c
Diapneusia	2 (3.3%)	0	0.11 ^c
Geographic tongue	2 (3.3%)	1 (0.8%)	0.26 ^c
Melanocytic mole	1 (1.6%)	0	0.33 ^c
Labial herpes	1 (1.6%)	2 (1.6%)	1 ^c
Hyperkeratosis	1 (1.6%)	0	0.33 ^c
Desquamative gingivitis	1 (1.6%)	0	0.33 ^c
Lichen planus	1 (1.6%)	4 (3.3%)	0.66 ^c
Torus	0	6 (4.9%)	0.18 ^c
Fibroma	0	1 (0.8%)	1 ^c
Cheilitis of the lips	0	1 (0.8%)	1 ^c
Fistula	0	1 (0.8%)	1 ^c

Values are number and %, and mean ± standard deviation (SD). Statistical test: ^aChi-squared test ^bt-student test, and ^cFisher's exact test

- Oral lesions as potential risk factors in pSS
 No other relationships were observed between the rest of specific pSS variables (including time of diagnosis and onset of oral symptoms) and the presence of oral lesions, neither between other medical or pharmacological features, tobacco, alcohol consumption, or use of prosthesis. All data are collected in Table 4.

Table 4: Differences between pSS patients with and without oral lesions. Relationship between hyposalivation, UWS and SWS flow rates and oral lesions.

	pSS patients with oral lesions (n=35)	pSS patients without oral lesions (n=26)	p
Age (years)	57.94 ±12.68	57.23 ±14.81	0.94 ^a
Gender			
Male	0	1 (3.8%)	0.43 ^c
Female	35 (100%)	25 (96.2%)	
pSS time of diagnosis (months)	107.14 ±89.08	99.36 ±70.61	0.97 ^a
Diabetes	1 (2.9%)	2 (7.7%)	0.57 ^c
Active smokers	6 (17.1%)	2 (7.7%)	0.45 ^c
Number of cigarettes/day	1.029 ±3.72	0.38±1.76	0.27 ^a
Alcohol	7 (20%)	6 (23.1%)	0.77 ^b
Number of drugs	2.84±2.44	3±2.64	0.93 ^a
Xerostomia inducing drugs	7 (21.9%)	9 (32.1%)	0.27 ^c
Number of drugs inducing xerostomia	0.20±0.40	0.35±0.63	0.6 ^a
Antihypertensive treatment	7 (20%)	5 (80.8%)	0.94 ^b
Antidepressant treatment	5 (14.3%)	2 (7.7%)	0.69 ^c
Patients with dentures	9 (25.7%)	4 (15.4%)	0.33 ^b
UWS hyposalivation			0.14 ^b
Yes	24 (68.6%)	13 (50%)	
No	11 (31.4%)	13 (50%)	
UWS flow rate ml/min (mean±SD)	0.09±0.14	0.14±0.18	0.3 ^a
SWS hyposalivation			0.79 ^b
Yes	20 (57.1%)	14 (53.8%)	
No	15 (42.9%)	12 (46.2%)	
SWS flow rate ml/min (mean±SD)	0.63±0.67	0.76±0.71	0.45 ^a

Values are number (%) and mean ± standard deviation (SD). Statistical test: ^aU-Mann-Whitney test, ^bFisher's exact test and ^cChi-squared test. UWS: Unstimulated whole saliva, SWS: stimulated whole saliva.

- Oral lesions and oral symptoms in pSS
 The relationship between oral symptoms and the presence of lesions was studied in pSS patients. A 94.3% of pSS patients with oral lesions also suffered dry mouth sensation, 42.3% dysphagia, 37.1% glossodynia and 25.7% alteration in the taste of food. We did not find any statistical significance between having or not oral

lesions and symptoms of oral discomfort, although xerostomia (94.3% vs 88.5%, $p=0.64$) and glossodynia (37.1% vs 26.9%, $p=0.42$) was slightly higher in the group with oral lesions.

Discussion

The present case-control study has shown that pSS patients are more likely to suffer from oral lesions than a matched CG, especially from candidiasis, traumatic lesions, aphthae and fissuration of the tongue. pSS patients with oral lesions had lower salivary flow levels and suffered more systemic manifestations and history of parotid gland enlargement than pSS patients without oral lesions.

SS is known to be one of the most common rheumatic diseases. The lack of saliva could predispose to SS patients to suffer from some types of oral lesions such as coated tongue, atrophic mucosa or grooves or fissuration of the tongue (16). Additionally, people with SS seem to have an increased incidence of fungal infections. The process of *Candida* colonization of oral tissues depends on different factors, including the interaction with salivary proteins. Saliva includes proteins such as histatins (anti-fungal peptides), thus hyposalivation may not only alter the volume of saliva, but also the oral microflora and increase the risk of opportunistic fungal infections (17,18). Previous studies have reported the relationship between a reduction of salivary flow rates and *Candida albicans* counts in saliva (19,20), which sometimes could be associated with clinical signs of candidiasis (11,21,22,23,24). These studies have not established the relationship between salivary flow rates and other oral lesions apart from oral candidiasis. Only Pedersen *et al.*, (12) described that oral mucosal changes (and not only candidiasis) occurred more frequently in pSS patients with lower salivary flow rates. To our knowledge, our study is the first to relate UWS and SWS with oral lesions in pSS patients. In our study, UWS and SWS hyposalivation and lower salivary flow rates were more frequently found in pSS patients with oral lesions although there were no statistically significant differences. In this sense, Lyng Pedersen *et al.*, found that atrophic tongue and fissured tongue were associated with low UWS rates in a sample of older people in Copenhagen. This finding is in agreement with Bergdhal *et al.*, that showed a relationship between the presence of oral lesions in a group of adult women and lower UWS flow rates (25,26).

Until date, only two studies have reported the full prevalence of oral lesions in SS patients. Patinen *et al.*, found that 80% of SS patients presented some type of oral lesions compared to 40% of oral lesions in a group of patients with celiac disease. Likar-Manookin *et al.*, reported a total percentage of 61.2% of oral lesions in a group of patients with pSS but they did not compare

it to a CG (10,11). In our study, 57.4% of pSS patients presented oral lesions vs 25.4% in the CG. In addition, pSS also suffered a higher number of oral lesions compared with CG (0.75 vs 0.27). Our results are more similar to the ones obtained by Likar-Manookin *et al.*, than to the results of Patinen *et al.*, presumably due to the characteristics of the sample. Furthermore, our findings showed that pSS patients were 3.95 times more likely to suffer oral lesions than the CG. Until date, this is the first study that assessed this association.

A recent systematic review that analyses the presence of oral lesions in SS patients (27) has concluded that the most frequent oral lesions in these patients were angular cheilitis, atrophic glossitis, oral candidiasis, denture stomatitis, traumatic lesions, grooves of the tongue and atrophic mucosa. This is in accordance with what we found in the present study. The most common oral lesions found in pSS were oral candidiasis (13.1%), denture stomatitis (8.2%), traumatic lesions (13.1%), apthae (8.2%), coated tongue (6.6%) and grooves or fissuration of the tongue (8.2%). This systematic review (27), emphasized that the included studies had some limitations, since most of them did not compare with a CG and although some of them collected other potential risk factors (especially smoking habits, use of removable prosthesis and drugs intake) none of them related them to the presence of oral lesions. In this regard, we want to highlight that we took into account every possible local factor that may be related to the onset of any oral lesions of any aetiology, although no significant differences were found. Likar-Manookin *et al.*, reported that they did not find any relationship between drugs intake and the presence of autoimmune oral lesions; neither did we in our present study. Some authors suggested that denture wearing should be taken as a predisposing factor for suffering from oral fungal infection (angular cheilitis and denture-induced stomatitis) and oral ulcers in SS patients (24,28), although, other studies (9) did not find significant differences when compared to a CG, as the present study did.

Likar-Manookin *et al.*, reported a prevalence of 12% of autoimmune oral lesions in a cohort of pSS patients. They found a prevalence of 7.1% of lichen planus and 3.9% of recurrent aphthous stomatitis. In our study, we have found the same two oral lesions of possible autoimmune aetiology, lichen planus (1.6%) and aphthous stomatitis (8.2%) (11). The number of each oral lesion differs between the studies, but as Likar-Mannokin *et al.*, suggested we thought that pSS and autoimmune oral lesions might have a common aetiology due to a hyperactive autoimmune response. pSS patients with systemic involvement are considered to have a more aggressive type of pSS with a higher risk of morbidity, mortality, cardiovascular and hospitalization risk (29). For this reason, the heterogeneity of SS has

been emphasized in the past years, highlighting the importance of the early identification of both glandular and extraglandular manifestations. To date, this is the first study that has evaluated the relationship between oral lesions and different pSS clinical variables and potential predisposing factors such as disease progression or time from diagnosis besides all the possible systemic manifestations. Other authors (14,17,21,23) collected the time from diagnosis and mean duration of the disease, but did not correlate them with the presence of oral lesions. Indeed, we have found that those patients with systemic manifestations and/or previous parotid enlargement had a higher prevalence of oral lesions, which could be related with a higher activity of the disease. In our opinion, patients with pSS systemic involvement should frequently attend to both their medical and dental check-ups, in order to prevent possible oral complications.

Our study has also attempted to find if there was a relationship between oral symptoms and the presence of oral lesions in pSS patients. Almost 95% of pSS patients with oral lesions also suffered from dry mouth sensation, 42.3% dysphagia, 37.1% glossodynia and 25.7% alteration in the taste of food. These results are in accordance with the study of Marton *et al.*, who reported xerostomia in 91.8%, glossodynia in 38.7% and dysphagia in 35% of SS patients (9). Although we did not find any statistically significance between having or not oral lesions and oral symptoms of discomfort, xerostomia and glossodynia, the symptoms were slightly higher in the group with oral lesions. Marton *et al.*, obtained similar results in their SS patients, 50% of those with candidiasis suffered from glossodynia as well.

One of the limitations of this study was the number of participants. pSS patients were referred from the different rheumatology services but not all of them attended to the school of dentistry. Another limitation was the study design because our study is a cross-sectional study. It is necessary to carry out future longitudinal studies where patients could be assessed at different times, looking for possible oral lesions, salivary flow rates and oral symptoms, and its possible relationship both with systemic and local factors.

In conclusion, this study shows that pSS patients were more likely to suffer oral lesions than the CG. Oral lesions seem to be more frequent in those pSS patients with systemic manifestations and especially with previous parotid involvement. Due to the heterogeneity and complexity of the disease it is necessary to highlight the importance that pSS patients should be managed by a multidisciplinary team including at least rheumatologists, ophthalmologists and dentists. Dentist should be aware of the risk of suffering oral lesions of these patients, probably related to the lower levels of saliva. Besides, these oral lesions usually do not produce symp-

toms so frequent check-up appointments are necessary to diagnose them. Future follow-up longitudinal studies with larger number of pSS patients, and where the whole oral lesions are taken into account are necessary to establish the relationship between oral lesions and different features of pSS patients.

References

1. Medeiros CCG, Borges LGDA, Cherubini K, Salum FG, Silva RMD, de Figueiredo MAZ. Oral yeast colonization in patients with primary and secondary Sjögren's syndrome. *Oral Dis*. 2018;24:1367-78.
2. Baer AN, Wallit B. Update on Sjögren syndrome and other causes of sicca in older adults. *Rheum Dis Clin North Am*. 2018;44:419-36.
3. Mavragani CP, Moutsopoulos HM. The geoepidemiology of Sjögren's syndrome. *Autoimmun Rev*. 2010;95:A305-10.
4. Tincani A, Andreoli L, Cavazzana I, Doria A, Favero M, Fenini MG, et al. Novel aspects of Sjögren's syndrome in 2012. *BMC Medicine*. 2013;11:93.
5. Billings M, Amin Hadavand M, Alevizos I. Comparative analysis of the 2016 ACR- EULAR and the 2002 AECG classification criteria for Sjögren's syndrome: Findings from the NIH cohort. *Oral Dis*. 2017;24:184-90.
6. Vitali C, Bombardieri S, Jonsson R, Moutsopoulos H M, Alexander EL, Carsons SE, Weisman MH. European classification criteria for Sjögren's syndrome (SS). Classification criteria for Sjögren's syndrome: A revised version of the European criteria proposed by the American-European Consensus Group. *Ann Rheum Dis*. 2002;61:554-8.
7. Shiboski CH, Shiboski SC, Seror R, Criswell LA, Labetoulle M, Lietman TM, et al. 2016 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism classification criteria for primary Sjögren's syndrome. A consensus and data-driven methodology involving three international patient cohorts. *ARD*. 2016;76:9-16.
8. Ship JA, Fox PC, Baum BJ. How much saliva is enough? 'Normal' function defined. *JADA*. 1991;122:63-9.
9. Márton K, Boros I, Varga G, Zelles T, Fejérdy P, Zeher M, Nagy G. Evaluation of palatal flow rate and oral manifestations in patients with Sjögren's syndrome. *Oral Dis*. 2006;12:480-6.
10. Patinen P, Aine L, Collin P, Hietanen J, Korpela M, Enckell G, et al. Oral findings in coeliac and Sjögren's syndrome. *Oral Dis*. 2004;10:330-4.
11. Likar-Manookin K, Stewart C, Al-Hashimi I, Curtis W, Berg K, Cherman K, et al. Prevalence of oral lesions of autoimmune etiology in patients with primary Sjögren's syndrome. *Oral Dis*. 2013;19:598-603.
12. Pedersen AM, Reibel J, Nordgarden H, Bergem HO, Jensen JL, Nauntofte B. Primary Sjögren's syndrome: salivary gland function and clinical oral findings. *Oral Dis*. 1999;5:128-38.
13. Fernández Castro M, et al. Evaluación protocolizada odontológica en el paciente con síndrome de Sjögren primario. Proyecto EPOX-SSp: metodología y objetivos. *Reumatol Clin*. 2019.
14. Kramer IR, Pindborg JJ, Bezroukov V, Infirri JS. World Health Organization. Guide to epidemiology and diagnosis of oral mucosal diseases and conditions. *Comm Dent Oral Epidemiol*. 1980;8:1-26.
15. López-Pintor RM, Hernández G, de Arriba L, de Andrés A. Comparison of oral lesion prevalence in renal transplant patients under immunosuppressive therapy and healthy controls. *Oral Dis*. 2010;16:89-95.
16. Blochowiak K, Olewicz-Gawlik A, Polanska A, Nowak-Gabryel M, Kocięcki J, Witmanowski H, Sokalski J. Oral mucosal manifestations in primary and secondary Sjögren syndrome and dry mouth syndrome. *Adv Dermatol Allergol*. 2016;33:23-7.
17. Torres SR, Peixoto CB, Caldas DM, Silva EB, Akiti T, Nucci M, de Uzeda M. Relationship between salivary flow rates and Candida counts in subjects with xerostomia. *Oral Sur Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2002;93:149-54.
18. Hsu S, Dickinson D. A new approach to Managing Oral Manifestations of Sjögren's Syndrome and Skin Manifestations of Lupus. *Biochem Mol Biol*. 2006;39:229-39.
19. Tapper-Jones L, Aldred M, Walker DM. Prevalence and intra-oral distribution of *Candida albicans* in Sjögren's syndrome. *J Clin Pathol*. 1980;33:282-7.
20. Navazesh M. Methods for collecting saliva. *Ann N Y Acad Sci*. 1993;694:72-7.
21. Koseki M, Maki Y, Matsukubo T, Ohashi Y, Tsubota K. Salivary flow and its relationship to oral signs and symptoms in patients with dry eyes. *Oral Dis*. 2004;10:75-80.
22. Olate S, Muñoz D, Neumann S, Pozzer L, Cavalieri-Pereira L, de Moraes M. A descriptive study of the oral status in subjects with Sjögren's syndrome. *Int J Clin Exp Med*. 2014;7:1140-4.
23. Rhodus NL, Bloomquist C, Liljemark W, Bereuter J. Prevalence, density, and manifestations of oral *Candida albicans* in patients with Sjögren's syndrome. *J Otolaryngol*. 1997;26:300-5.
24. Yan Z, Young LA, Hua H, Xu Y. Multiple Oral Candida Infections in Patients with Sjögren's syndrome- Prevalence and Clinical and Drug Susceptibility Profiles. *J Rheum*. 2011;38:2428-31.
25. Lyng Pedersen A, Nauntofte B, Smidt, Torpet, L. Oral mucosal lesions in older people: relation to salivary secretion, systemic diseases and medications. *Oral Dis*. 2015;21:721-9.
26. Bergdahl M. Salivary flow and oral complaints in adult dental patient. *Community Dentistry and Oral Epidemiology*. 2000;28:59-66.
27. Serrano J, López-Pintor, RM, González-Serrano J, Fernández-Castro M, Casañas E, Hernández G. Oral lesions in Sjögren's syndrome: a systematic review. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2018;23:e391-400.
28. Ergun S, Cekici A, Nursen Topcuoglu N, Migliari DA, Güven Kulekçi G, Tanyeri H, Isik G. Oral status and Candida colonization in patients with Sjögren's Syndrome. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2010;15:e310-5.
29. Ferro F, Vagelli R, Bruni C, Cafaro G, Marcucci E, Bartolini E, Baldini C. One year in review 2016: Sjögren's syndrome. *Clin Exp Rheumatol*. 2016; 34:161-71.

Appendix 1. Investigators EPOX-SSp Group

Jose Luis Andreu (Hospital Puerta de Hierro Majadahonda, Madrid), M. Ángeles Blázquez (Hospital Severo Ochoa, Madrid), Gema Bonilla (Hospital La Paz, Madrid), Tatiana Cobo (Hospital Infanta Sofia, Madrid), Jorge Juan González Martín (Hospital San Chinarro, Madrid), Oscar Illera (Hospital Infanta Sofia, Madrid), Leticia Lojo (Hospital Infanta Leonor), Francisco Javier López Longo (Hospital Gregorio Marañón), Sheila Melchor (Hospital Doce de Octubre), Santiago Muñoz Fernández (Hospital Infanta Sofia), Maria Teresa Navio (Hospital Infanta Leonor), Laura Nuño (Hospital La Paz), Maria Carmen Ortega (Hospital Infanta Elena), Diana Peiteado (Hospital La Paz), Patricia Richi (Hospital Infanta Sofia, Madrid), Ana Rodríguez (Hospital Ramón y Cajal, Madrid), Martina Steiner (Hospital Infanta Sofia, Madrid), Marta Valero (Hospital San Chinarro, Madrid).

Acknowledgments

This study was supported in part by a grant from the Rheumatology Society of Comunidad de Madrid (SORCOM).

Funding

None declared.

Conflict of interest

The authors have declared that no conflicts of interest exist. MFC and RMLP designed the study. EPOX-SSp group rheumatologists recruited the patients. JS and LR carried out the oral examination of the patients. JS collected the data and RMLP analyzed it. JS, RMLP and GH wrote the paper. MFC, MS, EC, JAG, SR and CB revised the paper and commented critically on the manuscript.

ARTÍCULO 3



ARTÍCULO 3

“Factores de riesgo relacionados con la candidiasis oral en pacientes con síndrome de Sjögren primario”

Objetivos: La candidiasis es la infección micótica más frecuente de la cavidad oral. El objetivo de este estudio fue investigar la presencia clínica de candidiasis oral y de las unidades formadoras de colonias (UFC / mL) de *Candida albicans* en un grupo de pacientes diagnosticados con síndrome de Sjögren primario (SSp) y estudiar los posibles factores asociados a esta infección.

Material y Métodos: Se realizó un estudio transversal que incluyó 61 pacientes con SSp (60 mujeres, 1 hombre, edad media 57,64±13,52). Se recogió la historia clínica de los pacientes (datos demográficos y médicos, consumo de tabaco y alcohol), parámetros intraorales (uso de prótesis, signos clínicos de candidiasis), número de *C. albicans* en UFC / mL, niveles de pH salival, saliva no estimulada (SNE) y saliva estimulada (SE).

Resultados: 13,1% de los pacientes con SSp presentaron signos clínicos de candidiasis oral. La estomatitis protésica y la queilitis angular fueron las lesiones más frecuentes. 87,5% de los pacientes con candidiasis clínica tenían niveles reducidos de pH y flujo salival, tanto de SE como de SNE. Se encontró una correlación negativa, estadísticamente significativa, entre las UFC / mL de *C. albicans* y los niveles de SE y SNE. Se encontró una correlación negativa, aunque no estadísticamente significativa, entre los niveles de pH salival y de UFC / mL de *C. albicans*.

Conclusiones: Un flujo saliva disminuido puede predisponer a los pacientes con SSp a un sobrecrecimiento de *C. albicans*, lo cual puede manifestarse con signos clínicos intraorales. Las medidas preventivas son de gran importancia para evitar y tratar dicha condición de manera precoz.

Risk factors related to oral candidiasis in patients with primary Sjögren's syndrome

Julia Serrano ^{1,2}, Rosa María López-Pintor ¹, Lucía Ramírez ¹, Mónica Fernández-Castro ³, Mariano Sanz ¹, Sheila Melchor ⁴, Diana Peiteado ⁵, Gonzalo Hernández ¹

¹ Department of Dental Clinical Specialties, ORALMED research group, School of Dentistry, Complutense University, Madrid, Spain

² PhD Student, Research training fellow, Complutense University, Madrid

³ Rheumatology Service, Hospital Puerta de Hierro, Madrid, Spain

⁴ Rheumatology Service, Hospital Doce de Octubre, Madrid, Spain

⁵ Rheumatology Service, Hospital La Paz, Madrid, Spain

Correspondence:

Departamento de Especialidades Clínicas Odontológicas
Facultad de Odontología, Universidad Complutense de Madrid
Plaza Ramón y Cajal s/n, 28040 Madrid, Spain
rmlopezp@ucm.es

Received: 04/02/2020
Accepted: 02/07/2020

Serrano J, López-Pintor RM, Ramírez L, Fernández-Castro M, Sanz M, Melchor S, *et al.* Risk factors related to oral candidiasis in patients with primary Sjögren's syndrome. Med Oral Patol Oral Cir Bucal. 2020 Sep 1;25 (5):e700-5.

Article Number: 23719 <http://www.medicinaoral.com/>
© Medicina Oral S. L. C.I.F. B 96689336 - pISSN 1698-4447 - eISSN: 1698-6946
eMail: medicina@medicinaoral.com
Indexed in:
Science Citation Index Expanded
Journal Citation Reports
Index Medicus, MEDLINE, PubMed
Scopus, Embase and Emcare
Índice Médico Español

Abstract

Background: Candidiasis is the most frequent mycotic infection of the oral cavity. The aim of this study was to investigate the presence of clinical oral candidiasis and *Candida albicans* yeast in a population diagnosed of primary Sjögren's syndrome (pSS) and to study the possible factors associated with this infection. **Material and Methods:** An observational cross-sectional study was conducted in 61 pSS patients (60 women, 1 man, mean age 57.64±13.52) where patient based information (demographic and medical, tobacco and alcohol consumption history), intraoral parameters (presence of dentures, clinical signs of candidiasis), salivary analytical information (number of *Candida albicans* as colony-forming units per millilitre (CFU/mL), salivary pH levels, unstimulated whole saliva (UWS) and stimulated whole saliva (SWS) were collected. **Results:** 13.1% of pSS patients presented oral signs of candidiasis. Denture stomatitis and angular cheilitis were the most common lesions. 87.5% of patients with clinical candidiasis presented reduced pH levels and salivary flow in both UWS and SWS. A significant statistical negative correlation was found between CFU/mL of *Candida albicans* and levels of UWS and SWS. A negative correlation was found between pH levels and CFU/mL, although not statistically significant. **Conclusions:** A reduced salivary flow may predispose pSS patients to *Candida albicans* overgrowth, which may show with clinical signs. Preventive measures are of great importance to avoid and to treat this condition promptly.

Key words: Sjögren's syndrome, oral candidiasis, oral lesions, *Candida albicans*, oral yeast, salivary flow rate, hyposalivation.

Introduction

Primary Sjögren's syndrome (pSS) is a systemic autoimmune exocrinopathy that damages the salivary and lacrimal glands, resulting in dry eyes and hyposalivation (1,2). Saliva contains IgA, lysozyme and lactoferrin, which are important antimicrobial defence mechanisms. Moreover, proper levels of saliva allow the lubrication of the mucosa and its buffering capacity maintains a physiological pH within the oral cavity (3,4). In pSS patient's salivary gland hypofunction reduces the concentrations of immunoglobulins and other electrolytes (5), thus making the mucous membranes more exposed to the oral microbiota, and specifically to *Candida* infections (6). *Candida* species are commensal yeast present in the oral flora of healthy population. Nevertheless, in SS patients its prevalence has been estimated to be higher (7,8). Therefore, simple identification of *Candida* yeast does not prove any infection and it is not always associated with the presence of clinical oral candidiasis (9). Candidiasis is the most frequent mycotic infection of the oral cavity, and it is usually diagnosed clinically, based on recognition of related lesions (9). The pathogenesis of this infection is still not fully understood, but a variety of systemic (as immunosuppression or endocrine disorders) and local factors (reduced salivary flow, use of dentures, high sugar diet, among others) have been associated to an overgrowth of *Candida* species, being *Candida albicans* the species most often associated with oral lesions (10,11). This variety of predisposing factors alters to an environment that favours proliferation of *Candida* and leads to its transition from commensal to pathogenic, which may show with clinical signs and symptoms of oral candidiasis (9). The reported prevalence of clinical oral candidiasis in SS has varied widely (0%-80%), mainly due to three factors: the lack of a clear symptomatology, patient related factors (such as oral hygiene habits) and different criteria used for diagnosing oral candidiasis in the literature (12). Therefore, the main objective of this observational study was to investigate in a cohort of patients with pSS the association between the presence of *C. albicans* and clinical lesions of oral candidiasis with their salivary flow rates and pH levels. We also studied the possible influence of patient-related factors in the development of clinical oral candidiasis.

Material and Methods

- Study design, setting and subjects

A cross-sectional observational study was conducted following STROBE guidelines, as part of the EPOX-SSp project (13). The patient cohort was the same as in a previous study carried out by this research group (14).

This sample consisted on consecutive patients who attended at different rheumatology services in the Community of Madrid (Spain) and which met the following inclusion criteria: being over 18 years old and being diagnosed of pSS according to the diagnostic criteria proposed by the American European Consensus Group (AECG) in 2002 (15). If selected patients had any other connective tissue disease or difficulties to attend to the School of Dentistry were excluded.

- Clinical variables and clinical diagnosis of oral candidiasis

A standard clinical protocol was applied and the following variables were recorded:

a) Patient related: age and gender, medical history, type and number of medicines, alcohol and tobacco consumption and wear and type of denture.

b) pSS disease: pSS AECG-2002 diagnostic criteria, time from diagnosis, serological data (rheumatoid factor, immunoglobulins alteration, antinuclear autoantibodies), and systemic manifestations of pSS (parotid enlargement, musculoskeletal, skin, lung, renal, central nervous system, peripheral nervous system, haematological, gastrointestinal or cardiac involvement).

c) Oral symptoms: xerostomia, dysphagia, dysgeusia and glossodynia.

A complete facial and intraoral mucosa examination was carried out by one calibrated specialist in oral medicine (JS). Diagnosis of clinical oral candidiasis was based on presence of the following clinical presentations: pseudomembranous candidiasis, acute erythematous candidiasis, chronic erythematous candidiasis (denture stomatitis), chronic hyperplastic candidiasis and secondary forms of oral candidiasis (angular cheilitis, median rhomboid glossitis and chronic mucocutaneous candidiasis) (11).

- Saliva Sampling

Stimulated (SWS) and unstimulated saliva (UWS) were collected by one specialist in oral medicine (LR). Patients were told not to eat, drink, smoke or brush their teeth 90 minutes prior the appointment. Samples were obtained in the morning, between 8.00 and 10.00 am, with the UWS sample always collected first during 15 minutes. To collect the SWS sample patients were asked to chew a paraffin gum and continuously spit out the saliva into a plastic container for 10 minutes. Flow rates were recorded as mL/min. Hyposalivation was defined as a flow rate <0.7 mL/min for SWS and <0.1 mL/min for UWS (14). To measure the salivary pH a pH meter was used (MicroPh2001, CRISON).

- Microbial sampling, culturing, and quantification of yeasts

Microbial samples were taken by rubbing a sterile cotton swab along the dorsal surface of the tongue of all patients. All swabs were taken by one operator (JS) before the saliva collection. Samples were transferred

into a vial containing 1mL RTF (reduced transport fluid), vortexed for 30 seconds in a mixer for homogenizing the collection and then aliquots of 0.02mL of suspension were plated onto Sabouroud Agar plates (Sabouraud Dextrose Agar- DIFCO) and incubated at 37°C for 24-48 hours. After incubation, colony-forming units per millilitre (CFU/mL) of *C. albicans* were counted. All samples were analysed at the Microbiology Laboratory of Faculty of Odontology at the University Complutense of Madrid.

- Statistical analysis

The sample size calculation (shown in a previous study by the same research group) (14) was calculated considering the data on prevalence of oral candidiasis (29.9%) reported by Likar-Manookin *et al.* (3). Since this study did not compare oral candidiasis with a control group we used the percentage of oral candidiasis of the study of López-Pintor *et al.*, which also compared the presence of oral candidiasis in renal transplant patients with a control group (4.19%) using the same methodology (16). If we consider an $\alpha = 0.05$ and a statistical power of 90%, 35 patients will be needed in each group. If we consider a 15% loss, 41 patients will be needed per group.

The categorical variables were described by their number and percentage and the quantitative variables by their media \pm standard deviation (SD). The Kolmogorov-Smirnoff test was applied to establish their goodness of fit to normality. To determine the differences between those pSS patients suffering from clinical oral candidiasis from those not suffering in regards to the categorical variables, the chi-squared test or Fisher's exact test were used. When assessing the differences in the quantitative variables, the U Mann-Whitney test was used. Spearman's rank correlation (r) coefficients were calculated to explore the associations between the quantitative variables. Differences were considered significant if p was ≤ 0.05 . All data were analysed using SPSS 25.0 for Windows.

Results

- Participants and descriptive data

All demographic data, pSS characteristics, systemic and serological manifestations from the selected patients are depicted in Table 1.

- Oral candidiasis in pSS

Clinical signs of oral candidiasis were present in 13.1% of pSS patients. Denture stomatitis was the most prevalent lesion (8.2%), followed by angular cheilitis (4.9%) and median rhomboid glossitis (1.6%). No relationship was found between the clinical signs of oral candidiasis and the pSS variables. No other associations were observed between the rest of variables and the presence of clinical oral candidiasis (Table 1).

- Oral candidiasis and salivary flow rates

Table 2 shows the association between the presence of clinical oral candidiasis and UWS and SWS flow rates as well as with hyposalivation. pSS patients with oral candidiasis suffered more UWS and SWS hyposalivation and had lower flow rates compared with those without clinical oral candidiasis. A statistically significant association between clinical oral candidiasis and SWS hyposalivation was found.

- CFU/mL, salivary flow rates and pH levels

A statistically significant negative correlation was found between the amounts of *C. albicans* in CFU/mL and the salivary flow levels of SWS ($r = -0.317$; $p = 0.013$) and UWS ($r = -0.339$; $p = 0.008$) (Fig. 1). A negative correlation between *C. albicans* and salivary pH levels was also found ($r = -0.225$; $p = 0.08$), but without reaching statistical significance (Fig. 1).

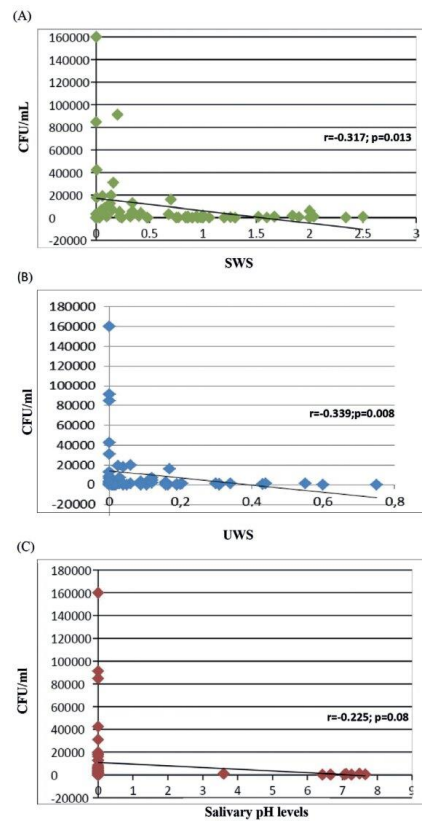


Fig. 1: (A) Correlation between SWS and *Candida albicans* CFU/mL, (B) Correlation between UWS and *Candida albicans* CFU/mL, (C) Correlation between salivary pH levels and *Candida*.

Table 1: Differences between patients with and without oral candidiasis (OC).

	Patients with OC (n=8)	Patients without OC (n=53)	<i>p</i>
pSS characteristics (AECG-2002)			
Oral symptoms	8 (100%)	51 (96.2%)	1 ^c
Ocular symptoms	8 (100%)	53 (100%)	1 ^c
Oral signs	5 (62.5%)	27 (50.9%)	0.71 ^c
Ocular signs	7 (87.5%)	46 (86.8%)	0.95 ^b
Histopathology	6 (75%)	26 (49.1%)	0.26 ^c
Autoantibodies (anti-Ro/ anti-La)	7 (87.5%)	48 (90.6%)	0.78 ^b
pSS systemic manifestations			
Whatever systemic manifestations	5 (62.5%)	28 (52.8%)	0.7 ^c
Parotid enlargement	4 (50%)	16 (30.2%)	0.26 ^b
Musculoskeletal involvement	1 (12.5%)	28 (52.8%)	0.05 ^c
Skin involvement	0	14 (26.4%)	0.09 ^b
Lung involvement	1 (12.5%)	4 (7.5%)	0.51 ^c
Renal involvement	0	3 (5.7%)	1 ^c
Central nervous system involvement	0	1 (1.9%)	1 ^c
Peripheral nervous system involvement	0	2 (3.8%)	1 ^c
Haematological involvement	3 (37.5%)	15 (28.3%)	0.59 ^b
Gastrointestinal involvement	0	3 (5.7%)	1 ^c
Cardiac involvement	0	0	-
pSS serological manifestations			
RF+	3 (37.5%)	30 (56.6%)	0.45 ^b
ANA+	7 (87.5%)	49 (92.5%)	0.5 ^b
Modified immunoglobulins	5 (62.5%)	31 (58.5%)	1 ^c
Other variables			
Smokers	0	8 (15.1%)	0.58 ^c
Alcohol intake	3 (37.5%)	10 (18.9%)	0.35 ^c
Antidepressant treatment	1 (12.5%)	6 (11.3%)	0.92 ^b
Antihypertensive treatment	1 (12.5%)	11 (20.8%)	1 ^c
Diabetes patients	0	3 (5.7%)	1 ^c
Patients with dentures	3 (37.5%)	10 (18.9%)	0.23 ^b
Acrylic denture	0	5 (9.4%)	0.15 ^b
Metallic denture	2 (25%)	3 (5.7%)	0.15 ^b
Implant-supported denture	1 (12.5%)	1 (1.9%)	0.15 ^b
Acrylic and metallic denture	0	1 (1.9%)	0.15 ^b

Values are number (%) of patients. OC: oral candidiasis; RF: Rheumatoid Factor; ANA: Antinuclear autoantibodies. Statistical test: ^bChi-squared test or Fisher's exact test.

Table 2: Relationship between oral candidiasis and salivary variables.

	pSS patients with OC (n=8)	pSS patients without OC (n=53)	<i>p</i>
UWS hyposalivation			
Yes	7 (87.5%)	30 (56.6%)	0.09 ^b
No	1 (12.5%)	23 (43.4%)	
UWS flow rate mL/min (mean±SD)	0.05±0.11	0.13±0.17	0.15 ^a
SWS hyposalivation			
Yes	7 (87.5%)	27 (50.9%)	0.05 ^b
No	1 (12.5%)	26 (49.1%)	
SWS flow rate mL/min (mean±SD)	0.36±0.69	0.73±0.67	0.08 ^a

Values are number (%) and mean ± standard deviation (SD). Statistical test: ^aU-Mann-Whitney test, ^bFisher's exact test. OC: oral candidiasis, UWS: Unstimulated whole saliva, SWS: stimulated whole saliva.

- Oral candidiasis and oral symptoms

100% of pSS patients with clinical oral candidiasis also suffered xerostomia ($p=0.3$), 50% dysphagia ($p=0.7$) and glossodynia ($p=0.27$), but none referred dysgeusia ($p=0.28$). The association between having clinical oral candidiasis and symptoms of oral discomfort was not statistically significant, although xerostomia was always present.

Discussion

This cross-sectional study on a cohort of pSS patients has found a significant inverse relationship between UWS and SWS levels and *C. albicans* counts. Hyposalivation is one of the main manifestations of SS. When salivary secretion is diminished, not only the volume of saliva decreases, but also its composition is altered, which may result in changes of the normal microflora homeostasis (17,18). Hence, the predisposition of patients with decreased salivary flow to oral candidiasis could be attributed not only to the lack of mechanical washing activity but also to the lack of protective salivary factors (19-21). Hyposalivation has been associated with an increase in oral *Candida* counts (6), but, specifically in SS, it is not clear whether these high *Candida* levels are associated to lower UWS and/or decreased SWS flow rates. In fact, some authors have studied both types of saliva in pSS patients and have reported high *Candida* counts associated to both lower rates of SWS and UWS, although without demonstrating statistical significance (22,23). Similarly, there are studies reporting that when *C. albicans* is higher UWS is decreased (2,24,25), some demonstrating a significant relationship (2,25). In other studies, however, the association was with SWS rather than UWS (26). In the present study, we have analysed both UWS and SWS and we have found a significant inverse relationship with *C. albicans*. These previous and present results emphasize the importance to frequently monitor the salivary flow rates in pSS patients to prevent superinfections by *C. albicans*. The clinical results from this study have further confirmed that hyposalivation is associated with clinical oral candidiasis. 87.5% of patients with clinical oral candidiasis presented SWS hyposalivation, compared to 50.9% pSS patients with a healthy mucosa. Similarly, 87.5% of patients with oral clinical candidiasis had UWS hyposalivation, compared to 56.6% without. As in previous reports (25) we have observed that pSS patients with low salivary flow rates had a higher risk for developing clinical oral candidiasis, with a statistical association between the SWS flow rate and oral candidiasis, however not with the UWS. In regard to other variables studied, we did not find any association between pSS related outcomes and clinical oral candidiasis. This is in agreement with Billings *et al.* who found that hyposalivation both UWS and SWS was significantly associated with clinical

oral candidiasis, but not with other variables such as presence of autoantibodies and focus score (7).

It is accepted that *Candida* adherence to epithelial and acrylic surfaces is enhanced in the presence of low pH levels and salivary flow rate (27), nevertheless, very few studies have reported values of pH levels in SS patients (5). To our knowledge, this is the first report that compares pH levels in pSS patients with clinical signs of candidiasis or *C. albicans* loads. Low salivary pH values in SS may be caused by the low salivary flow rates and the decreased buffering capacity, although it is also possible that the progressive destruction of the salivary gland tissue may have a direct effect on the pH salivary secretion. In this investigation pSS patients with clinical oral candidiasis had lower pH levels (4.40 ± 2.91) than those without (5.19 ± 2.80) although these differences were not statistically significant. Similarly, when studying the association between *C. albicans* counts and pH levels, the lower the salivary pH the higher were the *C. albicans* counts. The lack of a significant association may be due to the variable ranges in pH described for a favourable *Candida* growth, between 3 to 8 (28). Another explanation may be due to the confounding effect of oral hygiene products, such as toothpastes or mouthwashes that compensate the drop in pH in these patients. More articles are needed to elucidate the possible relationship between pH levels and buffer capacity with *Candida* overgrowth and infection.

Although high *Candida* counts are predictive for clinical oral candidiasis (6), there is no relevant information on the critical yeast counts necessary to evidence the clinical signs of oral candidiasis (29). A recent study published by Zhou *et al.* (29) concluded that 266 CFU/mL of *C. albicans* in saliva samples could be used as a threshold. In our study all patients with clinical signs of candidiasis had more than 266 CFU/mL. New studies where the relationship of *C. albicans* counts and clinical signs of oral candidiasis should be carried out, in order to unify a cut-off point for considering *C. albicans* counts as an infection.

The present study has some limitations. The first is the cross-sectional nature of this investigation. Another limitation is the lack of a control non-pSS group. Besides, it should be noted that the low rate of clinical oral candidiasis observed in the current study may be due to good oral hygiene of the patients studied, 90% of included pSS patients brushed their teeth at least twice a day. In conclusion, this study shows how a lower salivary flow is related to higher counts of *C. albicans*. Since this oral condition may be symptomless, it is highly recommended the frequent monitoring and the emphasis of increased oral hygiene practices in these patients. Intervention prospective studies are needed to assess the impact of these enhanced oral preventive measures on the incidence of oral clinical candidiasis.

References

- Patel R, Shahane A. The epidemiology of Sjögren's syndrome. *Clin Epidemiol*. 2014;6:247-55.
- Medeiros CCG, Borges LGDA, Cherubini K, Salum FG, Silva RMD, de Figueiredo MAZ. Oral yeast colonization in patients with primary and secondary Sjögren's syndrome. *Oral Dis*. 2018;24:1367-78.
- Likar-Manookin K, Stewart C, Al-Hashimi I, Curtis W, Berg K, Cherian K, *et al*. Prevalence of oral lesions of autoimmune etiology in patients with primary Sjögren's syndrome. *Oral Dis*. 2013;6:598-603.
- Shinozaki S, Moriyama M, Hayashida JN, Tanaka A, Machara T, Ieda S, *et al*. Close association between oral *Candida* species and oral mucosal disorders in patients with xerostomia. *Oral Dis*. 2012;18:667-72.
- Leung KC, McMillan AS, Leung WK, Wong MC, Lau CS, Mok TM. Oral health condition and saliva flow in southern Chinese with Sjögren's syndrome. *Int Dent J*. 2004;54:159-65.
- Torres SR, Peixoto CB, Caldas DM, Silva EB, Akiti T, Nucci M, *et al*. Relationship between salivary flow rates and *Candida* counts in subjects with xerostomia. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2002;93:149-154.
- Billings M, Dye BA, Iafolla T, Grisius M, Alevizos I. Elucidating the role of hyposalivation and autoimmunity in oral candidiasis. *Oral Dis*. 2017;23:387-94.
- Millsop JW, Fazel N. Oral candidiasis. *Clin Dermatol*. 2016;34:487-94.
- Hertel M, Schmidt-Westhausen AM, Strietzel FP. Local, systemic, demographic, health-related factors influencing pathogenic yeast spectrum and antifungal drug administration frequency in oral candidiasis: a retrospective study. *Clin Oral Investig*. 2016;20:1477-86.
- Oliveira MA, Carvalho LP, Gomes MdeS, Bacellar O, Barros TF, Carvalho EM. Microbiological and immunological features of oral candidiasis. *Microbiol Immunol*. 2007;51:713-9.
- Williams D, Lewis M. Pathogenesis and treatment of oral candidiasis. *J Oral Microbiol*. 2011;3:1-11.
- Leung KC, McMillan AS, Cheung BP, Leung WK. Sjögren's syndrome sufferers have increased oral yeast levels despite regular dental care. *Oral Dis*. 2008;14:163-73.
- Fernández-Castro M, López-Pintor RM, Serrano J, Ramírez L, Sanz M, Andreu JL, *et al*. Evaluación protocolizada odontológica en el paciente con síndrome de Sjögren primario. Proyecto EPOX-SSp: metodología y objetivos. *Reumatol Clin*. 2019.
- Serrano J, López-Pintor RM, Fernández-Castro M, Ramírez L, Sanz M, Casañas E, *et al*. Oral lesions in patients with primary Sjögren's syndrome. A case-control cross-sectional study. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2020;25:e137-43.
- Vitali C, Bombardieri S, Jonsson R, Moutsopoulos HM, Alexander EL, Carsons SE, *et al*. Classification criteria for Sjögren's syndrome: A revised version of the European criteria proposed by the American-European Consensus Group. *Ann Rheum Dis*. 2002;61:554-8.
- López-Pintor RM, Hernández G, de Arriba L, de Andrés A. Oral candidiasis in patients with renal transplants. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2013;18:e381-7.
- MacFarlane TW, Mason DK. Changes in the oral flora in Sjögren's syndrome. *J Clin Path*. 1974;27:416-19.
- Shimizu C, Kuriyama T, Williams DW. Association of oral yeast carriage with specific host factors and altered mouth sensation. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2008;105:445-51.
- Sweet SP, Denbury AN, Challacombe SJ. Salivary calprotectin levels are raised in patients with oral candidiasis or Sjögren's syndrome but decreased by HIV infection. *Oral Microbiol Immunol*. 2001;16:119-23.
- Ergun S, Cekici A, Topcuoglu N, Migliari DA, Külekçi G, Tanayeri H, *et al*. Oral status and *Candida* colonization in patients with Sjögren's Syndrome. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2010;1:e310-5.
- Serrano J, López-Pintor RM, González-Serrano J, Fernández-Castro M, Casañas E, Hernández G. Oral lesions in Sjögren's syndrome: a systematic review. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2018;23:e391-400.
- Lundström IM, Lindström FD. Subjective and clinical oral symptoms in patients with primary Sjögren's syndrome. *Clin Exp Rheumatol*. 1995;13:725-31.
- Abraham MC, Al-Hashimi al, Nasser Haghghat N. Evaluation of the levels of oral *Candida* in patients with Sjögren's syndrome. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 1998;86:65-8.
- Rhodus NL, Bloomquist C, Liljemark W, Bereuter J. Prevalence, density, and manifestations of oral *Candida albicans* in patients with Sjögren's syndrome. *J Otolaryngol*. 1997;26:300-6.
- Yan Z, Young LA, Hua H, Xu Y. Multiple Oral *Candida* Infections in Patients with Sjögren's syndrome- Prevalence and Clinical and Drug Susceptibility Profiles. *J Rheum*. 2011;38:2428-31.
- Radfar L, Shea Y, Fischer SH, Sankar V, Leakan RA, Baum BJ, *et al*. Fungal load and candidiasis in Sjögren's syndrome. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2003;96:283-7.
- Kindelan SA, Yeoman CM, Douglas CWI, Franklin C. A comparison of intraoral *Candida* carriage in Sjögren's syndrome patients with healthy xerostomic controls. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1998;85:162-7.
- MacFarlane TW. The oral ecology of patients with severe Sjögren's syndrome. *Microbios*. 1984;41:99-106.
- Zhou PR, Hua H, Liu XS. Quantity of *Candida* colonies in Saliva: A Diagnostic Evaluation for Oral Candidiasis. *Chin J Dent Res*. 2017;20:27-32.

Acknowledgement

We would like to thank the participation of the Investigators EPOX-SSp Group: J.L Andreu (Hospital Puerta de Hierro Majadahonda), M.A Blázquez (Hospital Severo Ochoa), S. Recuero (Fundación Jiménez Díaz), J.A García (Hospital de la Princesa), G. Bonilla, L. Nuño (Hospital La Paz), T. Cobo, O. Illera, S. Muñoz, P. Richi, M. Steiner (Hospital Infanta Sofía), J.J González, M. Valero (Hospital San Chinarro), L. Lojo, M.T Navio (Hospital Infanta Leonor), F.J López (Hospital Gregorio Marañón), M. C Ortega (Hospital Infanta Elena), A Rodríguez (Hospital Ramón y Cajal), C Bohórquez (Hospital Príncipe de Asturias).

Funding

This research was supported in part by a grant from the Rheumatology Society of Comunidad de Madrid (SORCOM).

Conflict of interest

The authors report no conflict of interest.

Ethics

The clinical investigation was approved by the Ethical Committee of the University Hospital La Paz, Madrid (no: HULP PI-1891) with all procedures being carried out according to the Declaration of Helsinki and its following revisions.

Authors contributions

This study was designed by MFC and RMLP. The patients were recruited by the EPOX-SSp group rheumatologists. JS and LR carried out the oral examination of the patients. JS collected the data and RMLP analysed it. JS, RMLP, MS and GH wrote the paper. MFC, SM and DP reviewed and commented critically on the paper. All authors read and approved the final manuscript.

DISCUSIÓN

DISCUSIÓN

La presente tesis doctoral, basada en tres estudios, tuvo como objetivo, en primer lugar, revisar la literatura científica disponible que valorara la presencia de lesiones de la mucosa oral en pacientes con SS (*estudio 1*); para, posteriormente, poder contrastar si los resultados obtenidos eran similares a los encontrados al analizar las lesiones de la mucosa oral en una muestra amplia de pacientes con SSp respecto a un grupo control, evaluando además los factores propios de la enfermedad (SSp) y otras variables asociadas a la presencia de dichas lesiones de la mucosa oral (*estudio 2*). Tras realizar ambos estudios se observó que las lesiones asociadas a la candidiasis oral eran de las más frecuentes en estos pacientes. Por ello, se estudiaron los posibles factores de riesgo asociados al desarrollo de la candidiasis oral en el grupo de pacientes con SSp, analizando además el papel de la saliva y el pH y los niveles de *C. albicans* en estos pacientes (*estudio 3*).

1. Lesiones de la mucosa oral en pacientes con SSp respecto a la población general.

El SS se caracteriza por presentar un infiltrado linfocitario de las glándulas lacrimales y salivales, que da lugar a los signos principales de esta enfermedad: ojo seco y boca seca. Sin embargo, más allá de la xerostomía y/o hiposialia, las alteraciones de la mucosa oral han sido poco estudiadas en la literatura. Hasta la fecha, solo dos estudios daban información acerca de la prevalencia total de lesiones orales en una muestra de pacientes con SS (Patinen y cols., 2004; Likar-Manookin y cols., 2013).

A fin de valorar la presencia de lesiones de la mucosa oral en los pacientes con SS, como parte de esta tesis doctoral, se realizó una revisión sistemática con el objetivo de esclarecer qué lesiones orales son las más frecuentes en el SS y comparar si dichos pacientes tienen mayor presencia de alteraciones de la mucosa oral que un grupo control. La mayoría de los estudios incluidos en nuestra revisión sistemática encontraron un mayor número de lesiones orales en los pacientes con SS, pero es importante tener en cuenta que los datos obtenidos fueron muy heterogéneos. Por un lado, a lo largo de los años se han propuesto distintos criterios diagnósticos para el SS, por lo que, en función

de la fecha de publicación de los estudios incluidos, se utilizaban unos criterios u otros. Además, pudimos observar una falta de unificación a la hora de clasificar las lesiones orales. Asimismo, había autores que solo analizaban las lesiones producidas por *Candida*. Por otro lado, había estudios que no especificaban el tipo de SS (SSp o SSs), estudios que solo analizaban SSp y estudios que analizaban ambos tipos de SS de forma conjunta. Por último, no todos los estudios comparaban los resultados con un grupo control. Además, cabe resaltar que en la mayoría de los trabajos no se evaluaban otras variables asociadas a la aparición de lesiones de la mucosa oral como pueden ser el consumo de tabaco y alcohol, el uso de ciertos medicamentos y la presencia de prótesis dental removable.

Basándonos en dichas observaciones y en la necesidad de realizar nuevos estudios al respecto, se llevó a cabo un estudio transversal caso-control (*estudio 2*) para evaluar las lesiones de la mucosa oral en un grupo de pacientes con SSp respecto a un grupo control. Se incluyeron pacientes con SSp de forma consecutiva procedentes de distintos servicios de reumatología de la Comunidad de Madrid. Los pacientes con SSp debían estar diagnosticados según los criterios propuestos por el AECG en 2002 (Vitali y cols., 2002). El grupo control estuvo formado por 122 pacientes sanos.

Este estudio fue el primero en comparar la presencia de lesiones de la mucosa oral en un grupo de pacientes con SSp y un grupo control sano. Se observó cómo los pacientes con SSp eran 3,95 veces más propensos a sufrir lesiones de la mucosa oral que el grupo control (OR 3,95; 95% IC 2,06-7,58; $p=0,0001$). Un 57,4% de los pacientes con SSp presentaban algún tipo de lesión de la mucosa oral comparado con un 25,4% de los pacientes control ($p=0,0001$). Asimismo, la media de lesiones en el grupo con SSp fue también considerablemente mayor ($0,75\pm 0,79$) que en el grupo control ($0,27\pm 0,51$) ($p=0,0001$) (*estudio 2*). Comparado con los únicos dos estudios que analizan la prevalencia de lesiones orales en el SS, nuestros resultados concuerdan más con los encontrados por Likar-Manookin y cols. (2013) que con los de Patinen y cols. (2004). Estos últimos describieron que el 80% de los pacientes estudiados con SS presentaban algún tipo de lesión de la mucosa oral frente a un 40% de un grupo de pacientes con enfermedad celiaca. Por otro lado, Likar-Manookin y cols. (2013) hallaron un porcentaje total de lesiones orales de un 61,2% en un grupo de pacientes con SSp, pero dichos autores no evaluaron la presencia de lesiones orales en un grupo control. Nuestro estudio es hasta la fecha, el primero y único en definir la media de lesiones orales en estos

pacientes, lo que unido al resto de datos pone de manifiesto la mayor presencia de lesiones orales en estos pacientes frente a la población general.

2. ¿Cuáles son las lesiones más frecuentes de la mucosa oral en los pacientes con SS?

Los resultados de la revisión sistemática incluida en este trabajo de investigación (*estudio 1*) nos permitieron analizar cuáles eran las lesiones orales más frecuentes en los pacientes con SS. Según los estudios incluidos, la queilitis angular fue la lesión más común, seguida de la glositis atrófica, las lesiones asociadas a *Candida*, las úlceras y la lengua fisurada. En los estudios que comparaban con un grupo control, las lesiones con mayor prevalencia y significación estadística fueron igualmente la queilitis angular, manifestaciones clínicas de candidiasis, glositis atrófica y lengua fisurada. Mucho menos comunes fueron otras lesiones orales como la lengua geográfica y la lengua vellosa (*estudio 1*). En el estudio caso-control incluido en esta tesis (*estudio 2*), se registraron veintiún tipos diferentes de lesiones. Al igual que en los estudios previos, las lesiones más comunes en el grupo con SSp fueron la candidiasis (13,1% vs. 2,5%, $p=0,007$), las lesiones traumáticas (13,1% vs. 4,1% $p=0,03$), las aftas (8,2% vs. 0%, $p=0,004$) y la lengua fisurada (8,2% vs. 0,8% $p=0,02$).

Likar-Manookin y cols. (2013) han sido hasta la fecha los únicos en evaluar las lesiones de naturaleza autoinmune (LP, EAR y penfigoide) en el paciente con SSp. En la patología y desarrollo tanto del LP como de la EAR confluyen factores ambientales, genéticos y psicosociales, además de un factor inmunológico común: la respuesta inmune celular, en especial con un infiltrado de linfocitos T (García-Carrasco y cols., 2006; Scully y Porter, 2008; Farhi y Dupin, 2010). Por todo ello, Likar-Manookin y cols. (2013) propusieron que el SSp y las lesiones autoinmunes podrían tener una etiología común debido a una hiperactividad de la respuesta autoinmune. Obtuvieron una prevalencia de un 12% de dichas lesiones orales en el paciente con SSp: 7,1% de los pacientes presentaban LP, 3,9% EAR, 0,6% estomatitis crónica ulcerativa y un 0,6% enfermedades del tejido conectivo. Apoyando esa teoría, recientemente, Belkacem y cols. (2019) publicaron un estudio sobre la prevalencia y características del LP en el SS. Dichos

autores, en una muestra de 30 pacientes con SS (24 con SSp) encontraron que ocho pacientes (seis con SSp y dos con SSs) presentaban lesiones de LP, todos ellos de tipo erosivo. De manera similar al estudio de Likar-Manookin y cols. (2013), en nuestro estudio caso-control incluido en el presente trabajo de investigación (*estudio 2*) se encontraron las siguientes lesiones de etiología autoinmune: EAR (8,2%), LP (1,6%) y gingivitis descamativa (1,6%). Como se puede observar los resultados respecto al LP son menores que en estudios previos. Por tanto, dado que hay pocos estudios que analicen la posible relación entre el SSp y las lesiones orales de naturaleza autoinmune, y hasta la fecha los datos publicados son poco esclarecedores, es imposible justificar dicha relación. Sería interesante monitorizar a los pacientes con SSp en busca de lesiones de este tipo.

Los resultados de la revisión sistemática incluida en esta tesis doctoral (*estudio 1*) muestran cómo las úlceras fueron una de las lesiones de la mucosa oral más frecuentes. Se encuentran descritas en 8 de los 18 estudios analizados. Sin embargo, estos datos deben ser tomados con cautela, ya que no todos los trabajos indicaban el tipo de úlceras, ni si los pacientes tenían SSp o SSs. De hecho, sólo tres estudios incluidos (Likar-Manookin y cols., 2013; Olate y cols., 2014; Blochowiak y cols., 2016) especifican que dichas lesiones ulcerosas fueran aftas.

Por tanto, se podría concluir que los pacientes con SSp presentan mayor riesgo de sufrir lesiones orales, y en especial, lesiones traumáticas, manifestaciones clínicas de candidiasis, glositis atrófica, úlceras y/o aftas y lengua fisurada.

3. Factores predisponentes de la aparición de lesiones orales en el SSp.

El presente trabajo de investigación incluye el primer estudio caso-control que ha evaluado la asociación entre las lesiones de la mucosa oral y diferentes variables clínicas del SSp como son la progresión de la enfermedad, el tiempo desde el diagnóstico y todas las posibles manifestaciones sistémicas de este síndrome. Además, se recogen otros factores asociados a la presencia de lesiones orales como son el consumo de tabaco, alcohol, el uso de prótesis dental y medicación (*estudio 2*).

El tabaco, el alcohol, el consumo de ciertos fármacos e incluso el uso de prótesis dental, se consideran en muchos casos factores de riesgo para la aparición de distintos

tipos de lesiones en la mucosa oral. Sin embargo, en el SS, aunque hay estudios que sí recogen dichos datos, no los asocian con la presencia de lesiones orales. Por ello, en nuestro estudio de casos y controles (*estudio 2*) se tuvo en cuenta cualquier factor de riesgo que pudiera estar relacionado con la aparición de lesiones de la mucosa oral de cualquier etiología. En esta misma línea, los únicos que hasta la fecha habían asociado el consumo de fármacos con la presencia de lesiones de naturaleza autoinmune fueron Likar-Manookin y cols. (2013), los cuales no encontraron ninguna relación. Tampoco se encontró en el estudio de casos y controles que forma parte de la presente tesis (*estudio 2*). Cabe mencionar que, en nuestro estudio, los pacientes con SSp llevaban a cabo unas correctas medidas de higiene oral, además, sólo 8 (13,1%) de los 61 pacientes fumaban, con un promedio relativamente bajo de cigarrillos ($0,75 \pm 3,05$) y 13 (21,3%) consumían alcohol esporádicamente.

Por otro lado, algunos autores han sugerido que las prótesis dentales en estos pacientes pueden ser un factor predisponente para el desarrollo de candidiasis sobre todo de determinadas formas clínicas como la queilitis angular y la estomatitis protésica, así como de la presencia de úlceras orales (Pedersen y cols., 1999; Ergun y cols., 2010). Sin embargo, otros autores (Márton y cols., 2006) no encontraron diferencias significativas entre el uso de prótesis dentales y la aparición de candidiasis, lo que concuerda con los resultados obtenidos en el presente trabajo de investigación (*estudio 2*).

Asimismo, aunque hay autores que recogen datos como el tiempo desde el diagnóstico y la duración media de la enfermedad, no lo asocian a la presencia de lesiones orales (Lundström y Lindström, 1995; Soto-Rojas y cols., 1998; Fox y cols., 2008; Blochowiak y cols., 2016). Nuestro estudio fue el primero en establecer esta relación, sin embargo, no se encontró ninguna asociación estadísticamente significativa entre un mayor tiempo de diagnóstico del SSp con la presencia de lesiones orales.

El SS se asocia a una gran variedad de manifestaciones sistémicas, las cuales además de afectar a distintos sistemas y órganos, disminuyen de manera considerable la calidad de vida de estos pacientes (Baer y Wallit, 2018). Se considera que los pacientes con SSp y manifestaciones sistémicas presentan un tipo de SSp más agresivo, con un mayor riesgo de morbilidad, mortalidad, riesgo cardiovascular y hospitalización (Ferro y

cols., 2016). Dado la gran heterogeneidad de síntomas que puede presentar el SS, es de especial importancia la identificación temprana de las manifestaciones tanto glandulares como extraglandulares de este síndrome. En nuestro estudio caso-control (*estudio 2*) se encontró una asociación estadísticamente significativa entre la presencia de manifestaciones sistémicas del SSp y la aparición de lesiones orales: 69,7% de los pacientes SSp con manifestaciones sistémicas tenían también lesiones orales ($p=0,03$). Del mismo modo, el 75% de los pacientes con SSp y episodios de agrandamiento parotídeo presentaron lesiones orales ($p=0,05$). La mayor prevalencia de lesiones orales en estos pacientes podría estar relacionada con una mayor actividad de la enfermedad.

De manera similar Zampeli y cols. (2018) en un estudio reciente demostraron que aquellos pacientes con SSp y linfoma de glándulas salivales tipo MALT presentaban una atrofia lingual más intensa y mayor prevalencia de lengua fisurada, así como niveles más bajos de flujo salival. En cuanto a la presencia de autoanticuerpos, Pedersen y cols. (1999) encontraron que aquellos pacientes con SSp y autoanticuerpos positivos presentaban más lesiones orales. En nuestro estudio de casos y controles (*estudio 1*) no encontramos una asociación entre las lesiones orales y la presencia de autoanticuerpos, lo que concuerda con los resultados obtenidos por Likar-Manookin y cols. (2013). Hasta la fecha, estos estudios son los únicos que han intentado establecer una relación entre la presencia de manifestaciones sistémicas o alguna otra variable clínica del SSp con la presencia de lesiones de la mucosa oral. Al igual que Pedersen y cols. (1999) afirman, podemos concluir que los pacientes con manifestaciones sistémicas pueden representar un estado más severo de la enfermedad. Por lo que consideramos que este punto debe ser tenido en cuenta, ya que los pacientes con SSp y afectación sistémica suelen tener un peor pronóstico y también, según los resultados del *estudio 2*, mayor riesgo de sufrir lesiones orales. Partiendo de los resultados obtenidos, de nuevo es interesante enfatizar la necesidad de realizar revisiones orales de manera frecuente y rutinaria a los pacientes con manifestaciones sistémicas del SSp, sobre todo aquellos que han sufrido agrandamiento parotídeo.

4. Lesiones orales y sintomatología asociada en el SSp.

En el estudio caso-control (*estudio 2*) que conforma esta tesis, además se analizó si había una relación entre los síntomas orales y la presencia de lesiones orales en los pacientes con SSp. Aproximadamente un 95% de los pacientes con lesiones orales presentaban xerostomía, un 42,3% disfagia, 37,1% glosodinia y un 25,7% disgeusia. Estos resultados concuerdan con los de Márton y cols. (2006) que obtuvieron cifras de xerostomía en un 98,1%, disfagia en un 35% y glosodinia en un 38,7% de los pacientes con SS. Sin embargo, estos autores no establecieron una relación con la presencia de lesiones orales. Aunque en nuestro estudio (*estudio 2*) no se encontró una asociación estadísticamente significativa entre tener o no lesiones y los síntomas orales, dichos síntomas fueron ligeramente superiores en el grupo con lesiones orales. Los resultados no significativos encontrados justifican la importancia nuevamente de las revisiones periódicas de estos pacientes, ya que parece ser que, en la mayoría de los casos, las lesiones orales cursan de manera asintomática en el paciente con SSp.

5. Lesiones orales y niveles de flujo salival.

La mayor prevalencia de lesiones orales en el SSp podría deberse a la hipofunción de las glándulas salivales en estos pacientes (Pedersen y cols., 1999). Pedersen y cols. (1999) observaron cómo los pacientes con bajos niveles de saliva sufrían más alteraciones de la mucosa oral, al igual que otros autores como Blochowiak y cols. (2016).

En esa misma línea, varios autores afirman que la falta de saliva en los pacientes con SSp podría favorecer el desarrollo de algunos tipos de lesiones orales como pueden ser la lengua saburral, la mucosa atrófica o la lengua fisurada (Lündstrom y Lindström, 1995; Pedersen y cols., 1999, Patinen y cols., 2004). Dichos autores afirman que la aparición de alteraciones de la mucosa oral es más frecuente en aquellos pacientes con SSp y niveles más bajos de flujo salival, sin embargo, no dan datos más allá de esta afirmación general. El estudio caso-control (*estudio 2*) de la presente tesis doctoral, es hasta la fecha el primero que ha intentado establecer una relación entre los flujos de SNE y SE con la aparición de lesiones orales en un grupo de pacientes diagnosticados con SSp. En nuestro estudio, al igual que en el de Pedersen y cols. (1999) aquellos pacientes con

SSp y lesiones orales tenían niveles más bajos de saliva, tanto de SNE como de SE comparado con aquellos pacientes con SSp que no presentaban lesiones. Sin embargo, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas. Aliko y cols. (2010) realizaron un estudio parecido a nuestro estudio caso-control, pero en pacientes que sufrían otras enfermedades reumáticas como la artritis reumatoide, el lupus eritematoso sistémico y la esclerosis sistémica. Obtuvieron resultados similares a los nuestros; una mayor prevalencia de lesiones orales en este grupo de pacientes cuando se comparaba con un grupo control, además de niveles más bajos de saliva, aunque no de manera estadísticamente significativa en los pacientes con dichas lesiones. Pese a que los niveles de saliva eran inferiores en los pacientes con lesiones orales, el hecho de no haber encontrado una asociación estadística pone de manifiesto la posible independencia de la presencia de lesiones orales con respecto a los niveles de flujo salival en el SSp. En este punto, consideramos que estos hallazgos recalcan la necesidad en la colaboración entre reumatólogos y especialistas en medicina oral para el correcto manejo de estos pacientes. Sería interesante realizar sialometrías periódicas a los pacientes con SSp para valorar si los cambios en los niveles de flujo salival pudieran influir en la aparición de distintas lesiones de la mucosa oral.

6. Candidiasis oral y SSp.

La saliva, sobre todo por su papel protector, juega un papel importante en mantener la homeostasis de la cavidad oral. Debido a la disminución del flujo salival, la lubricación de las mucosas se ve comprometida, de ahí que sea más frecuente encontrar ciertas lesiones como son la mucosa atrófica, lengua saburral o lengua fisurada. Por otro lado, la disminución cuantitativa del flujo salival altera la microbiota oral lo que puede favorecer la aparición de ciertas infecciones oportunistas como es la candidiasis oral. La presencia de *Candida* como parte de la microbiota oral tiene una prevalencia estimada de un 23-68% en los adultos sanos (Millsop y Fazel, 2016; Billings y cols., 2017). Cuando se producen alteraciones en la homeostasis oral, ya sea por factores sistémicos o locales, se favorece el sobrecrecimiento y proliferación de *Candida*, pasando a considerarse flora patógena (Millsop y Fazel, 2016; Lewis y Williams, 2017). La especie que se encuentra con más frecuencia en la cavidad oral, tanto en sujetos sanos como con signos clínicos de

candidiasis, es *C. albicans*, debido a sus propiedades de adherencia tanto al epitelio oral como a las superficies acrílicas y mayor nivel de patogenicidad que otras especies, considerándose la responsable del 80% de lesiones orales (Millsop y Fazel, 2016; Lewis y Williams, 2017). Dado que la *Candida* es parte de la microbiota oral, su simple identificación no es indicativo de que haya una infección, y por tanto su detección no siempre se asocia con la presencia de signos compatibles con candidiasis clínica oral (Hertel y cols., 2016). Sin embargo, la prevalencia de *Candida* en los pacientes con SS se estima mayor que en la población general, estando presente en un 68-100% de los pacientes (Billings y cols., 2017).

Existen una gran variedad de factores locales que pueden favorecer la aparición de candidiasis y el sobrecrecimiento de *Candida*, como son la disminución del flujo salival, el uso de prótesis y una dieta alta en azúcares. Entre los diferentes factores sistémicos, los más frecuentemente asociados son las enfermedades endocrinas o estados de inmunosupresión (Oliveira y cols., 2007; Hertel y cols., 2016; Lewis y Williams, 2017). En los pacientes con una reducción severa y persistente del flujo salival tanto de SNE como de SE, como es el caso de la mayoría de los pacientes con SS, se prolonga la retención de restos de alimentos y microorganismos en la cavidad oral. Por ello, se considera la hiposaliva como uno de los factores principales para el aumento de *C. albicans* la cual, en determinadas circunstancias, puede manifestarse con lesiones clínicas asociadas a candidiasis oral (Billings y cols., 2017; Lynge Pedersen y Belstrøm, 2019).

La prevalencia de candidiasis oral en el SS no está bien esclarecida, con rangos muy amplios (0-80%) en función de los estudios analizados, principalmente debido a tres factores: la ausencia de una sintomatología clara (pues en muchos casos la candidiasis es asintomática o con una sintomatología leve y poco precisa), factores relacionados como la higiene oral y la falta de consenso en los criterios para el diagnóstico de la candidiasis oral (Leung y cols., 2008).

Como ya se ha adelantado anteriormente, en este punto es importante diferenciar entre la candidiasis oral (definida como la infección diagnosticada clínicamente) de la colonización por *Candida*, medida en Unidades Formadoras de Colonias/mL (UFC / mL). Asimismo, a la hora de interpretar los resultados de los estudios hay que tener en cuenta varios aspectos: en primer lugar, no todos utilizan el mismo método para la detección de

Candida; en segundo lugar, no existe un punto de corte a partir del cual se considere que una determinada cantidad de *C. albicans* medida en UFC / mL sea indicativo de sufrir infección clínica; y en tercer lugar, la comparativa entre estudios es compleja, pues no todos relacionan los niveles de *Candida* con signos y síntomas clínicos de candidiasis, con el flujo salival u otros factores de riesgo para su desarrollo.

Dada la gran heterogeneidad de los estudios acerca de la candidiasis oral en los pacientes con SSp, así como la limitada evidencia científica, se valoró la necesidad de este trabajo (*estudio 3*) en el cual se analizaron todos los posibles factores relacionados con la aparición de candidiasis oral, así como la prevalencia de *C. albicans* medida en UFC / mL en un grupo de pacientes con SSp.

7. Manifestaciones clínicas de la candidiasis oral en el paciente con SSp.

Los resultados obtenidos de nuestra revisión sistemática ponen de manifiesto cómo las lesiones asociadas a la candidiasis son frecuentes en el paciente con SS, especialmente la queilitis angular (*estudio 1*). Sin embargo, se debe tener en cuenta que en muchos de los estudios analizados no se indica cómo diagnostican la candidiasis clínica, y en otros solo detallan que los pacientes presentaban candidiasis oral sin especificar el tipo de lesión. Por ello, en el estudio transversal observacional que conforma la presente tesis (*estudio 3*) se utilizó la clasificación propuesta por Williams y Lewis en 2011, con el objetivo de clasificar correctamente el tipo de lesiones asociadas a *Candida* en el paciente con SSp. En nuestro estudio un 13,1% de los pacientes con SSp manifestaron signos de candidiasis: la estomatitis protésica fue la lesión oral más prevalente (8,2%), seguido de la queilitis angular (4,9%). La candidiasis pseudomembranosa no suele ser una de las manifestaciones más comunes en el SS, con una prevalencia en la literatura que varía del 0-6,6%. En el presente trabajo (*estudio 3*) no se encontró ningún caso de candidiasis pseudomembranosa, lo que concuerda con los resultados de otros estudios como el de Yan y cols. (2011) y Olate y cols. (2014). De la mayoría de los autores que describen lesiones por candidiasis en el SS sólo cuatro autores (Hernández y Daniels, 1989; Rhodus y cols., 1997; Leung y cols., 2004; Billings y cols., 2017) encontraron casos de candidiasis pseudomembranosa. Los tres primeros con prevalencias muy bajas: 0,07%, 0,03% y 1%, respectivamente, en los pacientes con SS. Sin embargo, llama la atención que por el contrario Billings y cols. (2017) obtuvieron un

porcentaje más elevado de este tipo de candidiasis frente al resto de manifestaciones (6,37%). Tal y como Rhodus y cols. (1997) afirman, parece ser que las manifestaciones clínicas de candidiasis oral más frecuentes en los pacientes con SS serían aquellas englobadas en el grupo denominado como candidiasis eritematosa.

El hecho de que no exista un consenso a la hora de clasificar las lesiones por candidiasis hace que los datos deban tomarse con cautela. Hay autores, como Rhodus y cols. (1997), Leung y cols. (2004) o Billings y cols. (2017) que las dividen en lesiones eritematosas (rojas) o lesiones pseudomembranosas (blancas), lo que dificulta el poder estimar la prevalencia de otras lesiones asociadas como son la estomatitis protésica o la glositis romboidal media en los pacientes con SS.

Uno de los principales factores predisponentes para el desarrollo de la candidiasis oral es el uso de prótesis removible, ya que la prótesis puede ser un reservorio para la *C. albicans* (Ergun y cols., 2010). Sin embargo, los resultados referentes a este factor de riesgo para el desarrollo de candidiasis varían entre los diferentes estudios. Por un lado, hay autores como Rhodus y cols. (1997) o Koseki y cols. (2004) que no incluyen en sus estudios pacientes con SSp portadores de prótesis. Por otro lado, autores como Soto-Rojas y cols. (1998), Pedersen y cols. (1999) o Leung y cols. (2008) no encuentran una relación directa entre la presencia de candidiasis oral y el uso de prótesis en los pacientes con SS. En el estudio transversal incluido en esta tesis (*estudio 3*) aunque una de las manifestaciones orales más frecuentes fue la estomatitis protésica, el porcentaje no fue elevado (8,2%) y al igual que otros autores como Soto-Rojas y cols. (1998), Pedersen y cols. (1999) o Leung y cols. (2008), no encontramos una asociación significativa entre el uso de prótesis dental y la presencia de candidiasis. Dichos resultados pueden ser consecuencia de los buenos hábitos de higiene oral de los pacientes incluidos en el presente trabajo de investigación: el 90% de ellos se cepillaba al menos dos veces al día, y aquellos que llevaban prótesis realizaban una buena higiene de estas. Por tanto, basándonos en estos resultados, es interesante enfatizar en las medidas de higiene oral y en caso de que los pacientes con SSp usen prótesis dentales enseñarles cómo desinfectarlas y limpiarlas correctamente, para prevenir la aparición de candidiasis.

La glositis romboidal media es una lesión asociada a *Candida* poco descrita en los pacientes con SS. Esto se debe en parte a que muchos autores no la consideran dentro de las manifestaciones de la candidiasis oral, por lo que es una lesión que con frecuencia

puede ser infradiagnosticada. Entre sus factores predisponentes para su desarrollo, se encuentran el tabaco y el uso de corticoides inhalados (Lewis y Williams, 2017). En este aspecto, en nuestra muestra de pacientes, ninguno utilizaba corticoides inhalados y solo un 13% era fumador, con una media muy baja de cigarrillos al día. Todo esto, unido a la buena higiene que presentaban la mayoría de los pacientes, podría ser la causa del bajo porcentaje (1,6%) de este tipo de lesión en nuestra muestra (*estudio 2*).

Nuestro estudio transversal (*estudio 3*) es el primero en intentar relacionar además de las variables anteriormente descritas, la presencia de candidiasis con otras variables independientes como son el tabaco o el alcohol. Sin embargo, dado que ninguno de los pacientes incluidos en nuestro estudio con signos de candidiasis fumaba y los pocos que bebían alcohol lo hacían de manera esporádica, no encontramos ninguna relación. Consideramos que estos datos deben tenerse en cuenta a la hora de extrapolarlos a muestras más amplias.

Por otro lado, nos parece interesante mencionar que, mientras que la gran mayoría de autores consideran la falta de saliva como el principal factor predisponente para la aparición de candidiasis clínica en los pacientes con SS, otros autores como Billings y cols. (2017) sugieren que además de tener en cuenta el flujo salival también debe considerarse el componente autoinmune de este síndrome. Dichos autores se basan en que encuentran una mayor prevalencia de candidiasis clínica en los pacientes con SS frente a un grupo de pacientes con síndrome seco, cuando ambos grupos presentan hiposialia. Sin embargo, al igual que los resultados obtenidos en nuestro estudio (*estudio 3*) estos autores no encontraron relación con ninguna de las variables clínicas del SSp, incluyendo el tiempo de diagnóstico, autoanticuerpos y focus score con el desarrollo de la candidiasis oral. Por ello, son necesarios más estudios que analicen esta posible asociación, para determinar si los pacientes con SSp, debido a su condición autoinmune, son más propensos a sufrir infecciones fúngicas, como es la candidiasis oral.

8. Candidiasis oral y su relación con el flujo salival.

Tal y como afirman Billings y cols. (2017) parece plausible que si se produce una reducción en el volumen de saliva sus propiedades protectoras también disminuyan. Sin embargo, no está clara la relación entre la presencia de candidiasis clínica intraoral y los

valores de flujo salival de SE y SNE en los pacientes con SSp. Mientras que hay estudios como el de Yan y cols. (2011) que encuentran relación entre la candidiasis oral y los niveles bajos de SNE en los pacientes con SS, otros como Lundström y Lindström (1995) lo encuentran con los niveles de SE. Por otro lado, Billings y cols. (2017) hallaron una asociación entre ambos tipos de saliva y la aparición de candidiasis clínica oral en un grupo de pacientes con SS. En nuestro estudio (*estudio 3*) parece confirmarse esta relación: el 87,5% de los pacientes con signos de candidiasis clínica oral presentaban hiposialia de SE comparado con un 50,9% de los pacientes con mucosa sana. Del mismo modo, el mismo porcentaje de pacientes con SSp y candidiasis presentaba hiposialia de SNE comparado con un 56,6% de los pacientes con SSp sin candidiasis. En nuestro estudio transversal (*estudio 3*) se encontró que aquellos pacientes con signos de candidiasis tenían niveles de saliva (tanto SE como SNE) considerablemente inferiores a los que no presentaban candidiasis. Sin embargo, al igual que en el estudio de Lundström y Lindström (1995) únicamente se encontró una relación estadísticamente significativa entre los niveles de SE y la presencia clínica de candidiasis oral.

La SNE es rica en mucinas, encargadas de la lubricación de los tejidos blandos orales y autores como Billings y cols. (2017) le atribuyen el papel protector frente a la candidiasis oral. Sin embargo, tal y como Lindström y Lundström (1995) afirman, es interesante tener en cuenta el papel protector que juega la SE (en su mayoría de componente seroso), pues incluso una pequeña y residual cantidad de SE puede proteger la mucosa oral en aquellos pacientes que poseen niveles muy bajos de SNE. Por ello, de nuevo consideramos importante el realizar frecuentes revisiones a estos pacientes, donde se monitoricen los niveles de saliva (tanto de SE como de SNE).

9. Candidiasis clínica oral y síntomas orales en el SSp.

Una de las complicaciones a la hora de diagnosticar la candidiasis oral es que en muchos casos es asintomática (Soto-Rojas y cols., 1998). Cuando cursa con sintomatología, entre sus síntomas más comunes se encuentran la xerostomía, y la alteración del gusto, en especial una sensibilidad a la comida picante o sensación de tener sabor metálico (Lundström y Lindström, 1995). Dado que muchos de esos síntomas están presentes en el paciente con SSp sin necesariamente presentar candidiasis se dificulta

aún más el diagnóstico. Todos los pacientes con candidiasis clínica de nuestro estudio transversal (*estudio 3*) presentaron xerostomía, un 50% refería tener glosodinia y disfagia, pero curiosamente ninguno refirió disgeusia. Estos resultados parecen confirmar el carácter asintomático de la candidiasis oral, lo que puede favorecer su infradiagnóstico. Nuevamente, estos datos reflejan la importancia de instruir al paciente en acudir de manera frecuente y rutinaria a las revisiones odontológicas.

10. Candidiasis clínica, UFC / mL y SSp.

Como hemos comentado previamente, la candidiasis oral se diagnostica clínicamente en base a reconocer las lesiones asociadas con las que cursa. Por tanto, y dado que la *Candida* es parte de la microbiota oral, la simple identificación de esta mediante un cultivo no es indicativo de padecer dicha infección (Hertel y cols., 2016). Por ello, tal y como Zhou y cols. (2017) afirman, sería interesante establecer un punto de corte a partir del cual se pueda diferenciar entre lo que se considera infección de portador sano.

Para la identificación de *Candida* en la mucosa oral se han descrito distintos tipos de técnicas, y como consecuencia distintos puntos de corte (aunque ninguno universalmente aceptado) para cada una de ellas (Lewis y Williams, 2017). Autores como Hernández y Daniels (1989) y Ergun y cols. (2010) encontraron una mayor prevalencia de *C. albicans* en los pacientes con SS cuando lo comparaban con un grupo control. Sin embargo, no indican qué punto de corte consideran para establecer la diferencia entre portador sano o positivo para candidiasis. Otros autores, como Tapper-Jones y cols. (1980) consideran un cultivo positivo cuando hay más de 30 colonias/cm² para los pacientes que no llevan prótesis y 49 colonias/cm² para los que sí. Afirman que el porcentaje de sujetos en el grupo con SS con un cultivo positivo fue mayor que en el grupo control. No obstante, al dar los datos en una unidad distinta al resto de la mayoría de los autores, hace difícil poder comparar dichos resultados.

Aunque no existe un punto de corte universal, en general se considera que la candidiasis clínica se observa en aquellos pacientes con cantidades más altas de UFC / mL (Leung y cols., 2008). Mientras que un estudio reciente (Zhou y cols., 2017) establece este punto de corte en 266 UFC / mL, la mayoría de los autores consideran que un número mayor a 400 UFC / mL de *Candida* es sugestivo de infección (Epstein y cols., 1980; Torres y cols., 2002; Shimizu y cols., 2008). En resumen, debido a la gran heterogeneidad entre

los estudios y el hecho de que muchos autores no especifiquen en qué se basan para afirmar que los pacientes con SS tenían un cultivo positivo en *Candida albicans* junto a las distintas técnicas empleadas para la recogida de la muestra, hacen que estos datos deban tomarse con cautela.

En el estudio transversal del presente trabajo de investigación (*estudio 3*) los pacientes con SSp que presentaron signos clínicos de candidiasis oral tenían, además, niveles superiores a 400 UFC / mL. Por otra parte, varios autores han reportado la media de UFC / mL en los pacientes con SSp. Por ejemplo, Abraham y cols. (1998) con una media de 1672 ± 1455 UFC / mL o Leung y cols. (2008) con una media de $1017 \pm 3883,7$ UFC / mL. Estos últimos, aunque reportan una media más alta de UFC / mL de *C. albicans* en aquellos pacientes con SSp y con signos clínicos de candidiasis, no obtuvieron diferencias estadísticamente significativas de aquellos sin signos de candidiasis. En esta misma línea, en nuestro estudio transversal (*estudio 3*) la media de UFC / mL en aquellos pacientes con SSp y signos clínicos de candidiasis fue considerablemente superior al descrito por otros autores: $9295,08 \pm 25891,6$ UFC / mL. Sin embargo, consideramos que son necesarios más estudios, con una muestra más amplia y con un grupo control, donde se analice la relación entre las UFC / mL de *C. albicans* y signos clínicos de candidiasis oral en los pacientes con SSp. Así, se podría establecer el punto de corte de UFC / mL a partir del cual es sugestivo de candidiasis oral. Todo ello, ayudaría a lograr una mejor atención odontológica al paciente con SSp.

11. UFC / mL, flujo salival y niveles de pH.

Distintos estudios han atribuido la mayor prevalencia de *Candida* en el SS a los niveles disminuidos de flujo salival. Tal y como Tapper-Jones y cols. (1980) afirman, un flujo salival adecuado puede ser necesario para diferenciar entre un portador o un sujeto sano. Apoyando esta teoría, Radfar y cols. (2003) encontraron una correlación negativa entre niveles disminuidos de SE y una mayor prevalencia de *Candida*. Sin embargo, otros autores como Rhodus y cols. (1997), Yan y cols. (2011) y Medeiros y cols. (2017) (estos dos últimos de forma estadísticamente significativa) lo hacen con la SNE. Otros estudios encuentran relación con ambos tipos de saliva, pero no de manera estadísticamente significativa (Lundström y Lindström, 1995; Abraham y cols., 1998). Por último, hay otros autores que no encuentran una correlación entre la presencia de *Candida* y el flujo salival

estimulado y no estimulado (Koseki y cols., 2004). Dada la falta de concordancia entre los estudios analizados, en nuestro estudio transversal (*estudio 3*) se decidió investigar la relación tanto entre la SNE como la SE con las UFC / mL de *C. albicans*. Al igual que otros autores como Lundström y Lindström (1995) en nuestro estudio se encontró una correlación negativa, estadísticamente significativa entre la cantidad de UFC / mL y los niveles de SE ($r=-0,317$; $p=0,013$) así como de SNE ($r=-0,339$; $p=0,008$). Dichos resultados parecen confirmar la hipótesis de que el flujo salival disminuido en estos pacientes juega un papel importante en el aumento de UFC / mL de *C. albicans*, lo que podría predisponer, junto con otros factores asociados, al desarrollo de candidiasis clínica oral.

Para finalizar, nos gustaría mencionar otro aspecto poco esclarecido, el papel que juega el pH salival en el desarrollo de la candidiasis. Se sabe que la adherencia de *Candida* a las superficies tanto epiteliales como acrílicas se ve favorecida en situaciones en las que hay un pH bajo y un flujo salival disminuido (Kindelan y cols., 1998). Por otro lado, los niveles de pH varían directamente con los niveles de flujo salival (Jenkins, 1978). Hay autores como MacFarlane (1984) que apuntan el hecho de que la destrucción progresiva del tejido glandular salival puede tener un efecto directo en los niveles del pH. Además, un flujo salival disminuido podría explicar el aumento en el número de UFC / mL de *Candida* en los pacientes con SS, lo cual parece ser una relación bidireccional; es decir, los bajos niveles de pH pueden ser debidos al mayor número de hongos en boca. El tener un pH salival disminuido de manera constante podría favorecer el sobrecrecimiento de aquellos microorganismos que sean capaces de sobrevivir en un medio ácido y suprimir o eliminar a aquellos que no (MacFarlane, 1984). Es decir, al haber una disminución del flujo salival habría una disminución del pH que a su vez podría influir en el aumento de *Candida* lo cual favorecería a mantener esos niveles disminuidos del pH. Sin embargo, hasta la fecha son pocos los autores que habían estudiado el pH salival en pacientes con SS (MacFarlane, 1984; Leung y cols., 2004), y no lo correlacionaron con la aparición de candidiasis. Dichos autores proponen la hipótesis de que los pacientes con SS tienen un pH salival menor que la población general. MacFarlane (1984) encontró un pH salival de 5,5 en 10 pacientes con SS comparado con un pH de 6,4 en 10 pacientes controles. Leung y cols. (2004) también encontraron niveles de pH salival más bajos en pacientes con SSp: 6,97 en el grupo con SSp frente a 7,39 del grupo control.

Partiendo de la base de que los pacientes con SS tienen predisposición a tener un pH salival menor, lo que podría favorecer el sobrecrecimiento de *C. albicans* y por ende producir una infección fúngica con signos clínicos de candidiasis, en el estudio transversal del presente trabajo de investigación se compararon los niveles de pH entre aquellos pacientes con SSp con candidiasis clínica de los que no tenían y con los niveles de UFC / mL. Hasta la fecha dicho estudio (*estudio 3*) es el primero en intentar establecer esta relación. Se encontró que aquellos pacientes con signos clínicos de candidiasis presentaban un pH menor ($4,40 \pm 2,91$) que aquellos pacientes con SSp sin candidiasis ($5,19 \pm 2,80$), aunque las diferencias no fueron estadísticamente significativas. Así mismo, se encontró una correlación negativa, aunque no estadísticamente significativa entre los niveles de *C. albicans* y los niveles de pH salival: cuanto menor era el flujo salival menor era el pH salival. Dichos resultados parecen confirmar la hipótesis de que los pacientes con SSp que poseen un pH salival bajo presentan mayores cantidades de *C. albicans* medido en UFC / mL, además de una mayor predisposición a sufrir signos clínicos de candidiasis. En este punto es importante tener en cuenta la influencia que pueden tener distintos productos de higiene oral, como pastas y colutorios, que pueden modular los niveles de pH, por lo que sería interesante analizar dichos efectos en los pacientes con SSp, con el objetivo de poder esclarecer si dichos productos, junto con un buen control del resto de factores asociados, podrían ayudar a prevenir la aparición de candidiasis.

12. Limitaciones, puntos fuertes e implicaciones clínicas.

Existen ciertas consideraciones a la hora de interpretar los resultados del presente trabajo de investigación.

En primer lugar, los resultados de la revisión sistemática deben ser tomados con cautela debido a la gran heterogeneidad en la metodología de los distintos estudios incluidos, en especial a la hora de realizar el diagnóstico del SS y de las lesiones orales. Además, aunque se analizaron cuatro base de datos distintas, solo se incluyeron aquellos estudios escritos en inglés, por lo que puede no haberse incluido algún estudio relevante en otro idioma.

Por otro lado, en los estudios 2 y 3, una de las limitaciones fue el número de participantes pues, aunque es una de las muestras más amplias hasta la fecha, no todos

los pacientes referidos de las distintas consultas de reumatología de la Comunidad de Madrid decidieron participar. Otra limitación fue el diseño de los estudios 2 y 3, siendo estudios transversales. Esto debe tenerse en cuenta a la hora de extrapolar los datos. Sería interesante desarrollar estudios longitudinales donde se evalúe a los pacientes en diferentes periodos y así poder analizar mejor la aparición de lesiones orales, medición del flujo salival, valorar sus síntomas orales, y su posible relación con factores de riesgo locales y sistémicos. Además, en el estudio de candidiasis no se comparó con un grupo control, por lo que sería interesante desarrollar estudios que comparen la prevalencia de candidiasis clínica oral, así como de *C. albicans* en los pacientes con SSp con un grupo sano.

Sin embargo, nos gustaría destacar la novedad de nuestros estudios, dado que no hay estudios previos que hayan intentado relacionar la presencia de lesiones orales con los distintos factores asociados al SSp, los factores de riesgo generales asociados a las lesiones orales ni con los niveles de saliva en estos pacientes. Por ello, como punto fuerte de este trabajo se puede destacar que se han tenido en cuenta todos los factores de riesgo (locales, sistémicos y asociados al SSp) que pudieran estar involucrados en el desarrollo de las lesiones de la mucosa oral.

Los resultados expuestos a lo largo de este trabajo ponen de manifiesto la importancia de revisar de manera frecuente y rutinaria a los pacientes con SSp, monitorizando los niveles tanto de SE como de SNE para intentar prevenir o tratar de manera precoz la aparición de lesiones orales, y en especial de candidiasis clínica oral. Todo esto redundará en una mejor atención al paciente con SSp.

CONCLUSIONES



VI. CONCLUSIONES

Las conclusiones del presente trabajo son las siguientes:

1. Los pacientes con SSp presentan más lesiones de la mucosa oral que la población general, siendo hasta 3,95 veces más propensos a sufrirlas. Las lesiones más frecuentes son las lesiones traumáticas, manifestaciones clínicas de candidiasis, glositis atrófica y lengua fisurada, así como úlceras y/o aftas.
2. La presencia de lesiones orales en el paciente con SSp se asocia a la presencia de manifestaciones sistémicas asociadas al SSp y al agrandamiento parotídeo.
3. La presencia de lesiones orales en el paciente con SSp no se asocia con los niveles disminuidos de flujo salival, el uso de fármacos ni con el uso de prótesis dental. Tampoco con la presencia de enfermedades asociadas (diabetes, hipertensión), tabaco o alcohol.
4. Los pacientes con SSp y signos clínicos de candidiasis oral tienen un flujo salival menor, tanto de SNE como de SE. Existe una asociación entre la hiposialia de SE y la presencia de signos clínicos de candidiasis oral.
5. En los pacientes con SSp cuando disminuye el flujo salival de SNE y SE aumentan las UFC / mL de *C. albicans*. Además, los pacientes con SSp con niveles más bajos de pH salival presentan más lesiones clínicas de candidiasis oral, así como niveles más altos de UFC / mL de *C. albicans*.
6. La presencia de lesiones clínicas de candidiasis oral en los pacientes con SSp no se asocia con las variables clínicas del SSp, el uso de fármacos ni con el uso de prótesis dental. Tampoco con la presencia de enfermedades asociadas (diabetes, hipertensión), tabaco o alcohol.

BIBLIOGRAFÍA



BIBLIOGRAFÍA

- Abraham, C.M., Al-Hashimi, I., & Haghghat N. (1998). Evaluation of the levels of oral Candida in patients with Sjögren's syndrome. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 86(1), 65-68. doi:10.1016/s1079-2104(98)90151-2
- Al-Hashimi, I. (2005). Xerostomia secondary to Sjögren's syndrome in the elderly: recognition and management. *Drugs Aging*, 22 (11), 887– 899. doi: 10.2165/00002512-200522110-00001
- Al-Hashimi, I. (2001). The management of Sjögren's syndrome in dental practice. *J Am Dent Assoc*, 132 (10), 1409-1417. doi: 10.14219/jada.archive.2001.0056
- Aliko, A., Alushi, A., Tafaj, A., & Lela, F. (2010). Oral mucosa involvement in rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus and systemic sclerosis. *International Dental Journal*, 60, 353-358. doi:10.1922/IDJ_2540Aliko06
- Andreu, J.L., Fernández-Castro, M., Díaz, P., Coro, H., Narváez, F.J., Rosas, J., Rua-Figuera M.A., Abad, M.A, Álvarez, M.N., del Pino, J., Hernández, M.V., Navarro, M.V., Paz, J.A., Romero, F., Sang, H., & Sivera, F. (2019). Recomendaciones SER sobre la utilización de fármacos biológicos en el síndrome de Sjögren primario. *Reumatología Clínica*, 15 (6), 315-326. doi: 10.1016/j.reuma.2018.10.014
- Baer, A.N., & Walitt, B. (2018). Update on Sjögren syndrome and other causes of sicca in older adults. *Rheum Dis Clin North Am*, 44 (3), 419–436. doi: 10.1016/j.rdc.2018.03.002
- Baldini, C., Talarico, R., Tzioufas, A.G., & Bombardieri, S. (2012). Classification criteria for Sjogren's syndrome: a critical review. *J Autoimmun*, 39 (1-2), 9-14. doi: 10.1016/j.jaut.2011.12.006
- Baudet-Pommel, M., Albuissou, E., Kemeny, J.L., Falvard, F., Ristori, J.M., Fraysse, M.P., & Sauvezie, B. (1994). Early dental loss in Sjögren's syndrome. Histological correlates. European Community Study Group on Diagnostic Criteria for Sjögren's Syndrome (EEC COMAC). *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*, 78(2), 181–186. doi: 10.1016/0030-4220(94)90143-0

- Bayetto, K., & Logan, R.M. (2010). Sjögren's syndrome: a review of aetiology, pathogenesis, diagnosis and management. *Aust Dent J*, 55 (Suppl 1), 39-47. doi: 10.1111/j.1834-7819.2010.01197.x
- Belkacem Chebil, R., Oueslati, Y., Marzouk, M., Ben Fredj, F., Oualha, L., & Douki, N. (2019). Oral Lichen Planus and Lichenoid Lesions in Sjogren's Syndrome Patients: A Prospective Study. *Int J Dent*, 7, 2019: 1603657. doi: 10.1155/2019/1603657
- Bergdahl, M. (2000). Salivary flow and oral complaints in adult dental patients. *Community Dent Oral Epidemiol*, 28, 59-66. doi:10.1034/j.16000528.2000.280108.x
- Billings, M., Dye, B.A., Iafolla, T., Grisius, M., & Alevizos, I. (2017). Elucidating the role of hyposalivation and autoimmunity in oral candidiasis. *Oral Dis*, 23, 387-394. doi: 10.1111/odi.12626
- Blochowiak, K., Olewicz-Gawlik, A., Polanska, A., Nowak-Gabryel, M., Kocięcki J., Witmanowski, H., & Sokalski, J. (2016). Oral mucosal manifestations in primary and secondary Sjögren syndrome and dry mouth syndrome. *Postepy Dermatol Alergol*, 33(1), 23-27. doi:10.5114/ pdia.2016.57764
- Both, T., Dalm, V.A., van Hagen, P.M., & van Daele, P.L. (2017). Reviewing primary Sjögren's syndrome: beyond the dryness-From pathophysiology to diagnosis and treatment. *Int J Med Sci*, 14(3):191-200. doi: 10.7150/ijms.17718
- Botsios, C., Furlan, A., Ostuni, P., Sfriso, P., Andretta, M., Ometto, F., Raffeiner, B., Todesco, S., & Punzi, L. (2011). Elderly onset of primary Sjögren's syndrome: clinical manifestations, serological features and oral/ocular diagnostic tests. Comparison with adult and young onset of the disease in a cohort of 336 Italian patients. *Joint Bone Spine*, 78(2), 171-174. doi: 10.1016/j.jbspin.2010.05.008
- Celenligil, H., Eratalay, K., Kansu, E., & Ebersole, J.L. (1998). Periodontal status and serum antibody responses to oral microorganisms in Sjögren's syndrome. *J Periodon*, 69, 5, 571-577. doi: 10.1902/jop.1998.69.5.571

- Cruz-Tapias, P., Rojas-Villarraga, A., Maier-Moore, S., & Anaya, J.M. (2012). HLA and Sjögren's syndrome susceptibility. A meta-analysis of worldwide studies. *Autoimmun rev*, 11(4), 281-287. doi: 10.1016/j.autrev.2011.10.002
- de Goés Soares, L., Rocha, R.L., Bagordakis, E., Galvão, E.L, Douglas-de-Oliveira, D.W., & Falci, S.G.M. (2017). Relationship between sjögren syndrome and periodontal status: A systematic review. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*, 125(3), 223-231. doi: 10.1016/j.oooo.2017.11.018.
- Del Papa N., & Vitali C. (2018). Management of primary Sjögren's syndrome: recent developments and new classification criteria. *Ther Adv Musculoskelet Dis*, 10 (2), 39-54. doi: 10.1177/1759720X17746319
- Díez-Morrondo, C., Lema, J.M., Álvarez N; Atanes, A., De Toro, F.J., Pinto J.A., & Galdo, F. (2010). Aspectos actuales del síndrome de Sjögren: etiopatogenia, manifestaciones clínicas, diagnóstico y tratamiento. *Semin Fund Esp Reumatol*, 11 (2), 70-76. doi: 10.1016/j.semreu.2010.02.006
- Ebert, E.C. (2012). Gastrointestinal and hepatic manifestations of Sjogren syndrome. *J Clin Gastroenterol*, 46(1), 25-30. doi: 10.1097/MCG.0b013e3182329d9c
- Epstein, J.B., Pearsall, N.N., & Truelove, E.L. (1980). Quantitative relationship between *Candida albicans* in saliva and the clinical status of human subjects. *J Clin Microbiol*, 12, 475-476.
- Ergun, S., Cekici, A., Topcuoglu, N., Migliari, D.A., Külekçi, G., Tanyeri, H., & Isik, G. (2010). Oral status and *Candida* colonization in patients with Sjögren's Syndrome. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*, 15(2):e310-5. doi: 10.4317/medoral.15.e310
- Farhi, D., & Dupin, N. (2010). Pathophysiology, etiologic factors, and clinical management of oral lichen planus, part I: facts and controversies. *Clin Dermatol*, 28, 100-108. doi: 10.1016/j.clindermatol.2009.03.004
- Fernandez-Castro, M., Sánchez-Piedra, C., Andreu, J.L., Martínez-Taboada, V., Olivé, A., Rosas, J., & SJOGRENSER Group, part of the Spanish Society of Rheumatology Systemic Autoimmune Diseases Study Group (EASSER). (2018). Factors associated with severe dry eye in

primary Sjögren's syndrome diagnosed patients. *Rheumatol Int*, 38 (6), 1075–1082. doi: 10.1007/s00296-018-4013-5

Fernández-Castro, M., Andreu, J.L., Sánchez-Piedra, C., Martínez-Taboada, V., Olivé, A., Rosas, J., & Sánchez-Alonso, F., En representación del Grupo de trabajo en Enfermedades Autoinmunes Sistémicas de la Sociedad Española de Reumatología (EAS-SER) y de la Unidad de Investigación de la Sociedad Española de Reumatología (UI-SER). (2016). SJÖGREN-SER: Registro nacional de pacientes con síndrome de Sjögren primario de la Sociedad Española de Reumatología: objetivos y metodología. *Reumatol Clin*, 12(4), 184-189. doi: 10.1016/j.reuma.2015.09.002

Ferro, F., Vagelli, R., Bruni, C., Cafaro, G., Marcucci, E., Bartolini, E., & Baldini, C. (2016). One year in review 2016: Sjögren's syndrome. *Clin Exp Rheumatol*, 34(2), 161-171.

Fitzpatrick, S.G., Cohen, D.M., & Clark, A.N. (2019). Ulcerated Lesions of the Oral Mucosa: Clinical and Histologic Review. *Head Neck Pathol*, 13(1), 91-102. doi: 10.1007/s12105-018-0981-8

Fox, P.C., Bowman, S.J., Segal, B., Vivino, F.B., Murukutla, N., Choueiri, K., Ogale, S., & McLean, L. (2008). Oral involvement in primary Sjogren syndrome. *J Am Dent Assoc*, 139 (12), 1592–1601. doi: 10.14219/jada.archive.2008.0101

Freeman, S.R., Sheehan, P.Z., Thorpe, M.A., & Rutka, J.A. (2005). Ear, nose and throat manifestations of Sjögren's syndrome: retrospective review of a multidisciplinary clinic. *J Otolaryngol*, 34 (1), 20–24. doi: 10.2310/7070.2005.00020

García-Carrasco, M., Fuentes-Alexandro, S., Escarcega, R.O., Salgado, G., Riebeling, C., & Cervera, R. (2006). Pathophysiology of Sjogren's syndrome. *Arch Med Res*, 37, 921–932.

García-Carrasco, M., García, A., Flores, V., Ramos-Casals, M., & Font, J. (2003). Papel etiopatogénico de las infecciones virales. En: *Síndrome de Sjögren*. Ramos-Casals, Ed., Masson SA, Barcelona, 53-72.

García-Carrasco, M., Cervera, R., Rosas, J., Ramos-Casals, M., Morlà, R.M., Sisó, A., Jiménez, S., & Ingelmo, M. (1999). Primary Sjögren's syndrome in the elderly: clinical and immunological characteristics. *Lupus*, 8(1), 20–23. doi: 10.1191/096120399678847353

- Garlapati, K., Kammari, A., Badam, R.K., Surekha B. E., Boringi, M., & Soni, P. (2019). Meta-analysis on pharmacological therapies in the management of xerostomia in patients with Sjogren's syndrome. *Immunopharmacol Immunotoxicol*, 41 (2), 312-318. doi: 10.1080/08923973.2019.1593448
- González-Álvarez, L., García-Martín, J.M., & García-Pola, M.J. (2019). Association between geographic tongue and psoriasis. A systematic review and meta-analyses. *J Oral Pathol Med*, 48, 365–372. doi:10.1111/jop.12840
- González, S., Sung, H., Sepúlveda, D., González, M.J., & Molina, C. (2014). Oral manifestations and their treatment in Sjögren's syndrome. *Oral Dis* 20, 143-161. doi: 10.1111/odi.12105
- Haddad, J., Deny, P., Munz-Gotheil, C., Ambrosini, J.C., Trinchet, J.C., Pateron, D., Mal, F., Callard, P., & Beaugrand, M. (1992). Lymphocytic sialadenitis of Sjögren's syndrome associated with chronic hepatitis C virus liver disease. *Lancet*, 339 (8789), 321-323. doi: 10.1016/0140-6736(92)91645-o
- Hernández, Y.L., & Daniels, T.E. (1989). Oral candidiasis in Sjögren's syndrome: prevalence, clinical correlations, and treatment. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*, 68(3),324-329. doi: 10.1016/0030-4220(89)90218-1
- Hertel, M., Schmidt-Westhausen, A.M., & Strietzel, F.P. (2016). Local, systemic, demographic, health-related factors influencing pathogenic yeast spectrum and antifungal drug administration frequency in oral candidiasis: a retrospective study. *Clin Oral Investig*, 20 (7),1477-1486. doi: 10.1007/s00784-015-1631-0
- Hsu, S., & Dickinson, D. (2006). A new approach to Managing Oral Manifestations of Sjögren's syndrome and Skin Manifestations of Lupus. *J Biochem Mol Biol*, 39(3), 229-239. doi:10.5483/bmbrep.2006.39.3.229
- Imgenberg-Kreuz, J., Rasmussen, A., Sivils, K., & Nordmark, G. (2019). Genetics and epigenetics in primary Sjögren's syndrome. *Rheumatology (Oxford)*, 15, key330. doi: 10.1093/rheumatology/key330

- Itescu, S., & Winchester, R. (1992). Diffuse infiltrative lymphocytosis syndrome: a disorder occurring in human immunodeficiency virus-1 infection that may present as a sicca syndrome. *Rheum Dis Clin North Am*, 18 (3), 683-697.
- Jenkins, G.N. (1978). *The Physiology of the mouth*, Fourth ed. Blackwell Scientific Publications: Oxford and Edinburgh, 301-302.
- Jhorar, P., Torre, K., & Lu, J. (2018). Cutaneous features and diagnosis of primary Sjögren syndrome: An update and review. *J Am Acad Dermatol*, 79 (4), 736–745. doi: 10.1016/j.jaad.2018.05.021
- Jonsson, R., Moen, K., Vesterheim, D., & Szodoray, P. (2002). Current issues in Sjögren's syndrome. *Oral Dis*, 8 (3), 130–140. doi: 10.1034/j.1601-0825.2002.02846.x
- Jonsson, R., Haga, H.J., & Gordon, T.P. (2000). Current concepts on diagnosis, autoantibodies and therapy in Sjögren's syndrome. *Scand J Rheumatol*, 29 (6), 341–348. doi: 10.1080/030097400447525
- Kasper, D., Braunwald, E., Fauci, A., Hauser, S., Longo, D., & Jameson, L. (2006) eds. *Harrison's Rheumatology*. New York: McGraw-Hill
- Kassan, S., & Moutsopoulos, H. (2004). Clinical manifestations and early diagnosis of Sjögren's syndrome. *Arch Intern Med*, 164 (12), 1275–1284. doi: 10.1001/archinte.164.12.1275
- Kimori, H., Yamamoto, K., Yamachika, S., Tsurumoto, A., Kamikawa, Y., Sasao, M., Morito, M., Saito, I., Ohshima, T., Maeda, N., & Nakagawa, Y. (2013). Factors associated with the presence of atrophic tongue in patients with dry mouth. *Gerodontology*, 32(1), 13–17. doi:10.1111/ger.12045
- Kindelan, S.A., Yeoman, C.M., Douglas, C.W., & Franklin, C. (1998). A comparison of intraoral *Candida* carriage in Sjögren's syndrome patients with healthy xerostomic controls. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 85(2), 162-167. doi: 10.1016/s1079-2104(98)90420-6. PMID: 9503450.

- Koseki, M., Maki, Y., Matsukubo, T., Ohashi, Y., & Tsubota, K. (2004). Salivary flow and its relationship to oral signs and symptoms in patients with dry eyes. *Oral Dis*, 10(2), 75-80. doi: 10.1111/j.1354-523x.2003.00987.x
- Le Dantec, C., Varin, M.H., Brooks, W., Pers, J., Youinou, P., & Renaudineau, Y. (2012). Epigenetics and Sjögren's syndrome. *Curr Pharm Biotechnol*, 13(10),2046-2053. doi: 10.2174/138920112802273326
- Leung, K.C., McMillan, A.S., Cheung, B.P., & Leung, W.K. (2008). Sjögren's syndrome sufferers have increased oral yeast levels despite regular dental care. *Oral Dis*, 14,163–173. doi: 10.1111/j.1601-0825.2007.01368.x
- Leung, K.W., McMillan, A.S., Wong, M.C.M., Lau, C.S., & Mok, T.M.Y. (2004). Oral health condition and saliva flow in southern Chinese with Sjögren's syndrome. *Int Dent J*, 54(3), 159-165. doi: 10.1111/j.1875-595x.2004.tb00273.x
- Lewis, M.A.O & Williams, D.W. (2017). Diagnosis and management of oral candidosis. *Br Dent J*, 223(9), 675-681. doi: 10.1038/sj.bdj.2017.886
- Likar-Manookin, K., Stewart, C., Al-Hashimi, I., Curtis, W., Berg, K., Cherian, K., Lockhart, P.B., & Brennan, M.T. (2013). Prevalence of oral lesions of autoimmune etiology in patients with primary Sjogren's syndrome. *Oral Dis* 19 (6), 598-603. doi: 10.1111/odi.12044
- López-Pintor, R.M., Ramírez, L., Serrano, J., de Pedro, M., Fernández-Castro, M., Casañas, E., & Hernández, G. (2019). Effects of Xerostom® products on xerostomia in primary Sjögren's syndrome: A randomized clinical trial. *Oral Dis*, 25(3), 772-780. doi: 10.1111/odi.13019
- López-Pintor, R.M., Fernández-Castro, M., & Hernández, G. (2015). Oral involvement in patients with primary Sjogren's syndrome. Multidisciplinary care by dentists and rheumatologists. *Reumatol Clin*, 11(6), 387-394. doi: 10.1016/j.reuma.2015.03.010
- Lundström, I.M., & Lindström, F.D. (1995). Subjective and clinical oral symptoms in patients with primary Sjögren's syndrome. *Clin Exp Rheumatol*, 13(6), 725-731.
- Lynge Pedersen, A.M., & Belstrøm, D. (2019). The role of natural salivary defences in maintaining a healthy oral microbiota. *J Dent*, 80 Suppl 1, S3-S12. doi: 10.1016/j.jdent.2018.08.010.

- Maarse, F., Jager, D.H.J., Alterch, A., Korfage, T., Forouzanfar, T., Vissink, A., & Brand, H.S. (2019). Sjögren's syndrome is not a risk factor for periodontal disease: a systematic review. *Clin Exp Rheumatol*, 37 Suppl 118(3), 225-233.
- Maarse, F., Jager, D.H.J., Forouzanfar, T., Wolff, J., & Brand, H.S. (2018). Tooth loss in Sjögren's syndrome patients compared to age and gender matched controls. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*, 1, 23 (5):e545-551. doi: 10.4317/medoral.22545
- MacFarlane, T.W. (1984). The oral ecology of patients with severe Sjögren's syndrome. *Microbios*, 41:99-106.
- Maciel, G., Crowson, C., Matteson, E., & Cornec, D. (2017). Prevalence of Primary Sjögren's syndrome in a Population-Based Cohort in the United States. *Arthritis Care Res*, 69(10), 1612-1616. doi: 10.1002/acr.23173
- Malinow, K.L., Molina, R., Gordon, B., Selnes, O.A., Provost, T.T., & Alexander, E.L. (1985). Neuropsychiatric dysfunction in primary Sjögren's syndrome. *Ann Intern Med*, 103(3), 344-350. doi: 10.7326/0003-4819-103-3-344
- Manganelli, P., Fietta, P., & Quaini, F. (2006). Hematologic manifestations of primary Sjögren's syndrome. *Clin Exp Rheumatol*, 24(4), 438-448.
- Manthorpe, R., Oxholm, P., Prause, J.U., & Schiødt, M. (1986). The Copenhagen criteria for Sjögren's syndrome. *Scand J Rheumatol Suppl*, 61, 19-21.
- Márton, K., Boros, I., Varga, G., Zelles, T., Fejérdy, P., Zeher, M., & Nagy, G. (2006). Evaluation of palatal flow rate and oral manifestations in patients with Sjögren's syndrome. *Oral Dis*, 12(5), 480-486. doi: 10.1111/j.1601-0825.2005.01224.x
- Maślińska, M., Przygodzka, M., Kwiatkowska, B., & Sikorska-siudek, K. (2015). Sjögren's syndrome: still not fully understood disease. *Rheumatol Int*, 35(2), 233-241. doi: 10.1007/s00296-014-3072-5
- Mathews, S.A., Kurien, B.T., & Scofield, R.H. (2008). Oral manifestations of Sjögren's syndrome. *J Dent Res*, 87(4), 308-318. doi: 10.1177/154405910808700411

- Medeiros, C.C.G., Dos Anjos Borges, G., Cherubini, K., Salum, F.G., Medina da Silva, R., & de Figueiredo, M.A.Z. (2018). Oral yeast colonization in patients with primary and secondary Sjögren's syndrome. *Oral Dis*, 24(7),1367-1378. doi:10.1111/odi.12896
- Millsop, J.W., & Fazel, N. (2016). Oral candidiasis. *Clin Dermatol*,34,487-494. doi: 10.1016/j.clindermatol.2016.02.022
- Moreno-Quispe, L.A, Serrano, J., Virto, L., Sanz, M., Ramírez, L., Fernández-Castro, M., Hernández, G., &López-Pintor, R.M. (2020). Association of salivary inflammatory biomarkers with primary Sjögren's syndrome [published online ahead of print, 2020 Jun 15]. *J Oral Pathol Med*, doi: 10.1111/jop.13070. doi:10.1111/jop.13070
- Mori, K., Iijima, M., Koike, H., Hattori, N., Tanaka, F., Watanabe, H., Katsuno M., Fujita, A., Aiba, I., Ogata, A., Saito, T., Asakura, K., Yoshida, M., Hirayama, M., & Sobue, G. (2005). The wide spectrum of clinical manifestations in Sjögren's syndrome associated neuropathy. *Brain*, 128(Pt11), 2518–2534. doi: 10.1093/brain/awh605
- Nair, J.J., & Singh, T.P. (2017). Sjogren's syndrome: review of the aetiology, pathophysiology & potential therapeutic interventions. *J Clin Exp Dent*, 9(4), e584-e589. doi: 10.4317/jced.53605
- Nájera, M.P., Al-Hashimi, I., Plemons, J.M., Rivera-Hidalgo, F., Rees, T.D., Haghghat, N., & Wright, J.M. (1997). Prevalence of periodontal disease in patients with Sjögren's syndrome. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endodon*, 83(4), 453–457. doi: 10.1016/s1079-2104(97)90144-x
- Nakamura, S., Okamoto, M.R., Yamamoto, K., Tsurumoto, A., Yoshino, Y., Iwabuchi, H., Saito, I., Maeda, N., & Nakagawa, Y. (2017). The Candida species that are important for the development of atrophic glossitis in xerostomia patients. *BMC Oral Health*, 17(1),153. doi: 10.1186/s12903-017-0449-3.
- Navazesh, M., & Kumar, S.K. (2008). Measuring salivary flow: challenges and opportunities. *Am Dentl Assoc*, 139, 35S–40S. doi: 10.14219/jada.archive.2008.0353
- Navazesh, M. (1993). Methods for collecting saliva. *Ann N Y Acad Sci*, 694, 72–77. doi: 10.1111/j.1749-6632.1993.tb18343.x

- Nocturne, G., Cornec, D., Seror, R., & Mariette, X. (2015). New biological therapies in Sjogren's syndrome. *Best Pract Res Clin Rheumatol*, 29(6), 783-793. doi: 10.1016/j.berh.2016.02.009
- Olate, S., Muñoz, D., Neumann, S., Pozzer, L., Cavalieri-Pereira, L., & de Moraes, M. (2014). A descriptive study of the oral status in subjects with Sjögren's syndrome. *Int J Clin Exp Med*, 74 (4), 1140-1144.
- Oliveira, M.A., Carvalho, L.P., Gomes, M.de.S., Bacellar, O., Barros, T.F., & Carvalho, E.M. (2007). Microbiological and immunological features of oral candidiasis. *Microbiol Immunol*, 51, 713-719. doi: 10.1111/j.1348-0421.2007.tb03960.x
- Patel, R., & Shahane, A. (2014). The epidemiology of Sjögren's syndrome. *Clin Epidemiol*, 30 (6), 247-255. doi: 10.2147/CLEP.S47399.
- Patinen, P., Aine, L., Collin, P., Hietanen, J., Korpela, M., Enckell, G., Kautiainen, H., Konttinen, Y.T., & Reunala, T. (2004). Oral findings in coeliac and Sjögren's syndrome. *Oral Dis*, 10, 330-334. doi: 10.1111/j.1601-0825.2004.01048.x
- Pedersen, A., Sørensen, C.E., Proctor, G.B., Carpenter, G.H., & Ekström, J. (2018). Salivary secretion in health and disease. *J Oral Rehab*, 45(9), 730–746. doi:10.1111/joor.12664
- Pedersen, A.M., Reibel, J., Nordgarden, H., Bergem, H.O., Jensen, J.L., & Nauntofte, B. (1999). Primary Sjögren's syndrome: salivary gland function and clinical oral findings. *Oral Dis*, 5(2), 128-138. doi: 10.1111/j.1601-0825.1999.tb00077.x
- Plemons, J.M., Al-Hashimi, I., & Marek, C.L. American Dental Association Council on Scientific Affairs. (2014). Managing xerostomia and salivary gland hypofunction: executive summary of a report from the American Dental Association Council on Scientific Affairs. *J Am Dent Assoc*, 145(8), 867–873. doi: 10.14219/jada.2014.44
- Qin, B., Wang, J., Yang, Z., Yang, M., Ma, N., Huang, F., & Zhong, K. (2014). Epidemiology of primary Sjögren's syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis*, 74 (11), 1983-1989. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-205375

- Radfar, L., Shea, Y., Fischer, S.H., Sankar, V., Leakan, R.A., Baum, J.B., & Pillemer, S.R. (2003). Fungal load and candidiasis in Sjögren's syndrome. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endodon*, 96(3), e283-287. doi:10.1016/s1079-2104(03)00224-5
- Ramos-Casals, M., Brito-Zerón, P., Solans, R., Camps, M.T., Casanovas, A., Sopeña, B., Día-López, B., Rascón, F.J., Qanneta, R., Fraile, G., Pérez-Álvarez, R., Callejas, J.L., Ripoll, M., Pinilla, B., Akasbi, M., Fonseca, E., Canora, J., Nadal, M.E., de la Red, G., Fernández-Regal, I., Jiménez-Heredia, I., Bosch, J.A., Ayala, M.M., Morera-Morales, L., Maure, B., Mera, A., Ramentol, M., Retamozo, S., & Kostov, B., Autoimmune Diseases Study Group (GEAS) of the Spanish Society of Internal Medicine (SEMI) (2014). Systemic involvement in primary Sjögren's syndrome evaluated by the EULAR-SS disease activity index: analysis of 921 Spanish patients (GEAS-SS Registry). *Rheumatology*, 53(2), 321-331. doi: 10.1093/rheumatology/ket349
- Ramos-Casals, M., Font, J., Garcia-Carrasco, M. Brito, M.P., Rosas, J., Calvo-Alen, J., Pallares, L., Cervera, R., & Ingelmo, M. (2002). Primary Sjögren syndrome: hematologic patterns of disease expression. *Medicine (Baltimore)*, 81 (4), 281–292. doi: 10.1097/00005792-200207000-00004
- Rehman, H.U. (2003). Sjögren's syndrome. *Yonsei Me J* 44, 947-954. doi: 10.3349/ymj.2003.44.6.947.
- Rhodus, N.L., Bloomquist, C., Liljemark, W., & Bereuter, J. (1997). Prevalence, density, and manifestations of oral *Candida albicans* in patients with Sjögren's syndrome. *J Otolaryngol*, 26,300-305.
- Rischmueller, M., Tieu, J., & Lester, S. (2016). Primary Sjögren's syndrome. *Best Pract Res Clin Rheumatol*, 30(1), 189-220. doi: 10.1016/j.berh.2016.04.003
- Roblegg, E., Coughran, A., & Sirjani, D. (2019). Saliva: An all-rounder of our body. *Eur J Pharm Biopharm* 142,133-141. doi: 10.1016/j.ejpb.2019.06.016.
- Rossi, R., Valeria, & Saddi M. (2006). Subacute aseptic meningitis as neurological manifestation of primary Sjögren's syndrome. *Clin Neurol Neurosurg*, 108(7), 688–691. doi: 10.1016/j.clineuro.2005.05.015

- Saccucci, M., Di Carlo, G., Bossù, M., Giovarruscio, F., Salucci, A., & Polimeni, A. (2018). Autoimmune Diseases and Their Manifestations on Oral Cavity: Diagnosis and Clinical Management. *J Immunol Res*, 27;2018,6061825. doi: 10.1155/2018/6061825
- Schmidt-Westhausen, A.M. (2020). Oral lichen planus and lichenoid lesions: what's new? *Quintessence Intl*, 51(2), 156-161. doi: 10.3290/j.qi.a43868
- Scully, C., & Porter, S. (2008). Oral mucosal disease: recurrent aphthous stomatitis. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 46(3), 198–206. doi: 10.1016/j.bjoms.2007.07.201
- Shen, L., & Suresh, L. (2017). Autoantibodies, detection methods and panels for diagnosis of Sjögren's syndrome. *Clin Immunol*, 182, 24–29. doi:10.1016/j.clim.2017.03.017
- Shiboski, C.H., Baer, A.N., Shiboski, S.C., Lam, M., Challacombe, S., Lanfranchi, H.E., Schiødt, M., Shirlaw, P., Srinivasan, M., Umehara, H., Vivio, F.B., Akpek, E., Bunya, V., Vollenweider, C.F., Greenspan, J.S., Daniels, T.E., & Criswell, L.A., Sjögren's International Collaborative Clinical Alliance Research Groups. (2018). Natural history and predictors of progression to Sjögren's syndrome among participants of the Sjögren's international collaborative clinical alliance registry. *Arthritis Care Res*, 70(2), 284–294. doi: 10.1002/acr.23264
- Shiboski, C.H., Shiboski, S.C., Seror, R., Criswell, L.A., Labetoulle, M., Lietman, T.M., Rasmussen, A., Scofield, H., Vitali, C., Bowman, S.J., & Mariette, X., 2016 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism classification criteria for primary Sjögren's syndrome. (2016). A consensus and data-driven methodology involving three international patient cohorts. *Annals of the Rheumatic Disease* 76, 9-16. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210571
- Shiboski, S.C., Shiboski, C.H., Criswell, L.A., Baer, A.N., Challacombe, S., Lanfranchi, H., Schiødt, M., Umehara, H., Vivino, F., Zhao, Y., Dong, Y., Greenspan, D., Heidenreich, A.M., Helin, P., Kirkham, B., Kitagawa, K., Larkin, G., Li, M., Lietman, T., Lindegaard, J., McNamara, N., Sack, K., Shirlaw, P., Sugai, S., Vollenweider, C., Whitcher, J., Wu, A., Zhang, S., Zhang, W., Greenspan, J.S., & Daniels, T.E., Sjögren's International Collaborative Clinical Alliance (SICCA) Research Groups. (2012). American College of Rheumatology classification criteria for Sjögren's syndrome: a data-driven, expert consensus approach in the

- Sjögren's International Collaborative Clinical Alliance cohort. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 64 (4), 475–487. doi: 10.1002/acr.21591
- Shimizu, C., Kuriyama, T., Williams, D.W., Karasawa, T., Inoue, K., Nakagawa, K., & Yamamoto, E. (2008). Association of oral yeast carriage with specific host factors and altered mouth sensation. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endodon*, 105(4), 445-451. doi:10.1016/j.tripleo.2007.11.030
- Ship, J.A., Fox, P.C., & Baum, B.J. (1991). How much saliva is enough? 'Normal' function defined. *J Am Dent Assoc*, 122(3), 63-69. doi: 10.14219/jada.archive.1991.0098
- Soto-Rojas, A.E., & Kraus A. (2002). The oral side of Sjögren syndrome. Diagnosis and treatment. A review. *Archives of Medical Research*, 33 (2), 95–106. doi: 10.1016/s0188-4409(01)00371-x
- Soto-Rojas, A. E., Villa, A., Sifuentes-Osornio, J., Alarcón-Segovia, D., & Kraus, A. (1998). Oral manifestations in patients with Sjögren's syndrome. *J Rheumatol*, 25 (5),911-915.
- Sun, X., Lu, L., Li, Y., Yang, R., Shan, L., & Wang, Y. (2019). Increased risk of thyroid disease in patients with Sjogren's syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Peer J*, 19, 7, e6737. doi: 10.7717/peerj.6737
- Taiym, S., Haghghat, N., & Al-Hashimi, I. (2004). A comparison of the hormone levels in patients with Sjögren's syndrome and healthy controls. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endodon*, 97 (5), 579–583. doi: 10.1016/S107921040400068X
- Talal, N. (2000). What is Sjögren's syndrome and why is it important? *J Rheumatol, Suppl*, 61, 1–3.
- Tapper-Jones, L., Aldred, M., & Walker, D.M. (1980). Prevalence and intraoral distribution of *Candida albicans* in Sjögren's syndrome. *J Clin Pathol*, 33(3), 282-287. doi:10.1136/jcp.33.3.282
- Thoppay, J.R., de Rossi, S.S., & Ciarrocca, K.N. (2013). Burning mouth syndrome. *Dent Clin North Am*, 57, 497–512.

- Torres, S.R., Peixoto, C.B., Caldas, D.M., Silva, E.B., Akiti, T., Nucci, M., & de Uzeda, M. (2002). Relationship between salivary flow rates and *Candida* counts in subjects with xerostomia. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 93(2), 149-154. doi:10.1067/moe.2002.119738
- Trevisani, V.F.M., Pasoto, S.G., Fernandes, M.L.M.S, Lopes M.L.L., de Magalhães Souza Fialho, S.C., Pinheiro, A.C., de Magalhães, S., Pinheiro, A.C., Caldas, L., Appenzeller, S., Fidelix, T.S., Euzébio, S.L., Soares, D.C., Libório-Kimura, T.N., Lopes, M.C., Tanure, L., D Agostino, J., Tassoni, V., Pereira, A.C., Reis, F., Martins, J., Tatiyama, S., & Valim, V. (2019). Recommendations from the Brazilian society of rheumatology for the diagnosis of Sjögren's syndrome (Part I): glandular manifestations (systematic review). *Adv Rheumatol*, 18, 59(1), 58. doi: 10.1186/s42358-019-0102-8. doi: 10.1186/s42358-019-0102-8
- Tzioufas, A.G., Kapsogeorgou, E.K., & Moutsopoulos, H.M. (2012). Pathogenesis of Sjögren's syndrome: what we know and what we should learn. *J Autoimmun*, 39(1-2), 4-8. doi: 10.1016/j.jaut.2012.01.002
- Valim, V., Trevisani, V.F., Pasoto, S.G., Serrano, E.V., Ribeiro, S.L., Fidelix, T.S, Vilela, V., do Prado, L.L., Tanure, L.A, Libório-Kimura, T.N, de Brito Filho, O.H., Pimenta de Barros, L.A., Miyamoto, S.T., Lourenço, S.V., Santo, M.C., Vieira, L.A., Bueno, C., Diniz Adán, D., & Marques, W.M. (2015). Recommendations for the treatment of Sjogren's syndrome. *Rev Bras Reumatol*, 55(5),446-457. doi: 10.1016/j.rbr.2015.07.004
- Villa, A., Connell, C.L., & Abati, S. (2014). Diagnosis and management of xerostomia and hyposalivation. *Ther Clin Risk Manag*, 22, 11:45-51. doi: 10.2147/TCRM.S76282. eCollection 2015.
- Vitali, C., Bombardieri, S., Jonsson, R., Moutsopoulos, H.M., Alexander, E.L., Carsons, S.E., Daniels, T.E., Fox, P.C., Fox, R.I., Kassin, S.S, Pillemer, S.R., Talal, N., & Weisman, M.H., European Study Group on Classification Criteria for Sjögren's Syndrome. (2002). Classification criteria for Sjogren's syndrome: a revised version for the European criteria proposed by the American-European Consensus Group. *Ann Rheum Dis*, 61 (6), 554-558. doi: 10.1136/ard.61.6.554

- Vivino, F.B., Bunya, V.Y., Massaro-Giordano, G., Johr, C.R., Giattino, S., Schorpion, A., Shafer, B., Peck, A., Sivils, K., Rasmussen, A., Chiorini, J.A., He, J., & Ambrus, J.L. (2019). Sjögren's syndrome: An update on disease pathogenesis, clinical manifestations and treatment. *Clin Immunol*, 203, 81-121. doi: 10.1016/j.clim.2019.04.009
- Warnakulasuriya, S. (2019). White, red, and mixed lesions of oral mucosa: A clinicopathologic approach to diagnosis. *Periodontol 2000*, 80, 89-104. doi: 10.1111/prd.12276
- Williams, D., & Lewis, M. (2011). Pathogenesis and treatment of oral candidosis. *J Oral Microbiol*, 28 (3), 1-11. doi: 10.3402/jom.v3i0.5771
- Yan, Z., Young, A.L., Hua, H., & Xu, Y. (2011). Multiple Oral Candida Infections in Patients with Sjögren's syndrome- Prevalence and Clinical and Drug Susceptibility Profiles. *J Rheumatol* 38(11), 2428-2431. doi: 10.3899/jrheum.100819
- Zampeli, E., Kalogirou, E.M., Piperi, E., Mavragani, C.P., & Moutsopoulos, H.M. (2018). Tongue Atrophy in Sjögren Syndrome Patients with Mucosa-associated Lymphoid Tissue Lymphoma: Autoimmune Epithelitis beyond the Epithelial Cells of Salivary Glands? *J Rheumatol*, 45(11),1565-1571. doi: 10.3899/jrheum.180101
- Zero, D.T., Brennan, M.T., Daniels, T.E., Papas, A., Stewart, C., Pinto, A., Al-Hashimi, I., Navazesh, M., Rhodus, N., Sciubba, J., Singh, M., Wu, A.J., Frantsve-Hawley, J., Tracy, S., Fox, P.C., Lawrence, T., Cohen, S., Vivino, F., & Hammitt, K.M., Sjögren's Syndrome Foundation Clinical Practice Guidelines Committee. (2016). Clinical practice guidelines for oral management of Sjögren disease: Dental caries prevention. *J Am Dent Assoc*, 147(4), 295-305. doi: 10.1016/j.adaj.2015.11.008
- Zhang, L., Xu, P., Wang, X. Zhang, Z., Zhao, W., Li, Z., Yang, G., & Liu, P. (2019). Identification of differentially expressed genes in primary Sjögren's syndrome. *J Cell Biochem*, 120(10), 17368-17377. doi: 10.1002/jcb.29001
- Zhou, P.R., Hua, H., & Liu, X.S. (2017). Quantity of Candida colonies in Saliva: A Diagnostic Evaluation for Oral Candidiasis. *Chin J Dent Res*, 20,27-32. doi:10.3290/j.cjdr.a37739

