

Compromiso dermatológico inflamatorio en pacientes con Síndrome de Sjögren

Dermatologie inflammatory compromise in patients with Sjögren Syndrome

JUAN MANUEL ANAYA, CATALINA RESTREPO, LUIS AURELIO DÍAZ, JOSÉ CADENA, JORGE GUTIÉRREZ, RUBÉN D. MANTILLA, GUSTAVO MATUTE • MEDELLÍN, COLOMBIA

Resumen

Objetivo: el compromiso dermatológico síndrome de Sjögren primario (SSp) puede ser no-inflamatorio e inflamatorio. En el presente estudio examinamos la prevalencia y características clínicas e inmunológicas del compromiso dermatológico inflamatorio en pacientes con SSp.

Métodos: se incluyeron 95 pacientes seguidos durante un promedio de 4.1 ± 0.7 años. El compromiso dermatológico inflamatorio fue definido por la presencia de eritema, púrpura y/o urticaria. Se compararon las características de los pacientes con compromiso dermatológico y sin éste.

Resultados: veinte (21%) pacientes presentaron compromiso dermatológico inflamatorio. La edad de inicio de la enfermedad fue más temprana que en aquéllos sin compromiso dermatológico (38 ± 3 años vs. 44 ± 1.6 años, $p=0.05$), y se presentó tempranamente durante el curso del SSp. Las lesiones más observadas fueron púrpura (35%) y urticaria vasculítica (30%). En 12 casos se practicó biopsia de piel, observándose en 10 (83%) una vasculitis leucocitoclástica, una vasculitis linfocítica y una vasculitis nodular. De 16 pacientes actualmente en seguimiento, 12 (75%) presentan mejoría completa o parcial y 3 (2%) remisiones y recaídas. Un paciente con púrpura hipergamaglobulinémica falleció.

Conclusión: el compromiso dermatológico inflamatorio en el SSp es frecuente, se observa en pacientes jóvenes y tempranamente durante el curso de la enfermedad; sigue un curso variable y su pronóstico es favorable en la mayoría de los casos. (*Acta Med Colomb 2003; 28:185-189*)

Palabras Clave: *Síndrome de Sjögren, vasculitis, purpura, urticaria.*

Abstract

Objective: the dermatologie compromise of primary Sjögren's syndrome (pSS) can be non inflammatory or inflammatory. In the present study we examine the prevalance as well as clinical and immunological characteristics of the dermatologie inflammatory compromise in patients with pSS.

Methods: ninety five patients were followed during a period of 4.1 ± 0.7 years. The dermatologie inflammatory compromise was defined by the presence of erythema, urticaria or purpura. The characteristics between patients with and without this compromise were compared.

Results: twenty (21%) patients had inflammatory dermatologie compromise. The age of onset of the disease was earlier than in those who showed no dermatologie compromise (38 ± 3 years vs. 44 ± 1.6 years, $p=0.05$), and was seen early on during course of the disease. The most frequent lesions were purpura (35%) and urticarial vasculitis (30%). Skin biopsy was performed in 12 cases, with a leucocytoclastic vasculitis observed in 10 (83%) patients, a case with lymphocytic vasculitis and a nodular vasculitis. Of 16 patients being followed, 12 (75%) presented complete or partial recovery, 3 (2%) presented remissions-relapses. One patient with gammaglobulinemic purpura died.

Conclusion: the dermatologie inflammatory compromise in pSS is frequent, it is observed in young patients and early on during the course of the disease. It follows a variable course, having a good prognosis in the majority of cases. (*Acta Med Colomb 2003; 28:185-189*)

Keywords: *Sjögren's syndrome, vasculitis, purpura, urticaria.*

Dr. Juan Manuel Anaya: Unidad de Reumatología, Clínica Universitaria Bolivariana (CUB), profesor titular, Facultad de Medicina, Universidad Pontificia Bolivariana (UPB), e Investigador, Corporación para Investigaciones Biológicas (CIB); Dra. Catalina Restrepo: Servicio de Dermatología, CU -UPB; Dr. Luis Aurelio Díaz: residente de Medicina Interna, Pontificia Universidad Javeriana, rotante Unidad de Reumatología CUB-UPB; Dr. José A. Cadena: médico investigador, CIB; Dr. Jorge Gutiérrez: Servicio de Dermatología, CUB-UPB; Dr. Rubén Darío Mantilla: médico investigador invitado, CIB; Dr. Gustavo Matute, Jefe, Laboratorio de Patología, Facultad de Medicina, UPB, Medellín, Colombia. Correspondencia: Juan-Manuel Anaya, MD, Corporación para Investigaciones Biológicas, Cra 72 # 78 141, Medellín, Colombia.

Tel: (4) 4410855-4418846

Fax: (4)4415514

e-mail: janaya@cib.org.co

Recibido: 26/05/03. Aceptado: 04/08/03

Introducción

El síndrome de Sjögren (SS) es una enfermedad inflamatoria crónica, de etiología desconocida y que afecta principalmente a las mujeres en la cuarta y quinta década de la vida. Se caracteriza por un infiltrado linfoplasmocítico benigno de glándulas exocrinas, que conlleva a la disminución o ausencia de secreciones glandulares y sequedad de mucosas, en particular de las mucosas oftálmica y oral, ocasionando las manifestaciones clínicas de xeroftalmía y xerostomía (síntomas secos) (1). Dado que la enfermedad se asocia a la producción de autoanticuerpos y que los mecanismos patogénicos tienen características autoinmunes contra el epitelio glandular, el síndrome se conoce también como epitelitis autoinmune. En ausencia de otra enfermedad autoinmune reumatológica, el SS se considera primario. Además del compromiso exocrino de superficie (síntomas secos), los pacientes con SS primario pueden presentar manifestaciones de compromiso exocrino interno y no exocrino (articular, pulmonar, renal, gástrico, vascular, hematológico, y neurológico) (1,2).

Las manifestaciones dermatológicas del SS primario pueden ser divididas en no-inflamatorias e inflamatorias (Tabla 1) (3-6). Estas últimas como consecuencia de compromiso vascular. El compromiso vascular en el SS va desde fenómenos vasoespásticos (fenómeno de Raynaud), presentes en aproximadamente el 30% de los pacientes, hasta la enfermedad vascular inflamatoria (vasculitis), cuya frecuencia exacta se desconoce (3,6). Las lesiones cutáneas asociadas al compromiso vascular inflamatorio más observadas en el SS son púrpura (palpable o no) y urticaria vas-

culítica (UV), aunque también se pueden observar petequias, úlceras digitales, eritema multiforme, eritema nodoso y eritema perstans, entre otros (3,6).

En el presente estudio son descritas y analizadas las manifestaciones dermatológicas asociadas al compromiso dermatológico inflamatorio (CDI) observadas en un grupo de pacientes con SS primario.

Material y método

Pacientes

Se estudiaron 95 pacientes con SS primario de la Unidad de Reumatología de la Clínica Universitaria Bolivariana (CUB), en la ciudad de Medellín, con el fin de identificar aquellos con manifestaciones dermatológicas asociadas a CDI (algunos de éstos fueron inicialmente evaluados en la Corporación para Investigaciones Biológicas). Fueron 93 mujeres y dos hombres cuya edad promedio era de 50 ± 1.4 años. La duración de la enfermedad fue de 6.7 ± 0.6 años y el tiempo promedio de seguimiento de 4.1 ± 0.7 años. Todos los pacientes fueron clasificados de acuerdo a los criterios europeos (7), teniendo como requisito indispensable una biopsia de glándulas salivares positiva (sialoadenitis focal y/o puntaje por focos >1). Los pacientes y las historias clínicas fueron evaluados por los mismos investigadores de acuerdo a criterios previamente descritos (1).

Manifestaciones dermatológicas asociadas al CDI

El CDI fue definido clínicamente por la presencia de lesiones que semiológicamente presentaban signos de inflamación tales como eritema (sugestivo de vasculitis), púrpura (lesión violácea o purpúrica que no desapareció a la digitopresión, palpable o no), y urticaria vasculítica (placas eritematosas y edematosas, semejantes a habones, que duraron más de 48 horas, dolorosas, y que dejaron como secuela hiperpigmentación postinflamatoria). Estas lesiones pudieron o no acompañarse de dolor y/o prurito.

Autoanticuerpos.

La detección del factor reumatoideo (FR) y de anticuerpos antinucleares (AAN), anti-DNA, anti-Sm, anti-RNP, anti-Ro y anti-La fue realizada tal como se describió anteriormente (1). Los anticuerpos anticardiolipinas fueron detectados por ELISA utilizando estuches comerciales (Kallestad).

Estudio comparativo entre pacientes con SS en función del CDI.

Las características clínicas de los pacientes con SS primario y manifestaciones dermatológicas asociadas al CDI fueron comparadas con aquellas de los pacientes sin este compromiso.

Análisis estadístico

Los resultados individuales fueron colectados en un banco de datos y analizados con el paquete SPSS 9.05 (8).

Tabla 1. Manifestaciones dermatológicas del síndrome de Sjögren.

1. Lesiones no inflamatorias	
A. Xerodermia	++++
B. Pelo seco sin brillo	+++
C. Fenómeno de Raynaud	++
D. Máculas eritematosas no específicas	+
E. Alopecia	+
2. Lesiones vasculares inflamatorias	
A. Púrpura no palpable	++
B. Púrpura palpable	++
C. Urticaria vasculítica	++
D. Úlceras	+
E. Petequias	+
F. Lesiones semejantes a eritema multiforme	+
G. Vasculitis nodular	+/-
H. Lesiones semejantes a eritema nodoso	+/-
I. Gangrena en dedos	+/-
J. Hemorragias en astilla	+/-
K. Lesiones semejantes a poliarteritis nodosa	+/-
L. Síndrome de Sweet	+/-
M. Eritema perstans	+/-
N. Linfoma	+/-
Adaptado de referencias 1-6. Frecuencia de -/+ (raro), + (<10%), ++ (10-30%), +++ (30-60%), ++++ (>60%).	

Estos son mostrados en promedios ± error estándar de la media (SE), y en porcentajes. Las diferencias entre promedios y porcentajes fueron examinadas mediante las pruebas de Mann-Whitney y de Fisher a dos colas, respectivamente. La intensidad de las asociaciones fue calculada mediante la razón de disparidad [«Odds Ratio» (OR)]. Dado el carácter exploratorio del estudio no se realizaron correcciones para comparaciones múltiples. En todos los casos el valor de $p < 0.05$ fue considerado significativo.

Resultados

De los 95 pacientes con SS primario, 20 (21%) presentaban CDI (Tabla 2), 93 (97.8%) eran de sexo femenino. Los pacientes con CDI tuvieron una edad de inicio de la enfermedad más temprana (Tabla 2). Al evaluar el tiempo de presentación del CDI en pacientes con SS primario, observamos que éste se presenta tempranamente en el curso de la enfermedad (Figura 1). Las lesiones observadas fueron púrpura en 7 pacientes (35%), eritema sugestivo de vasculitis en 7 (35%) y urticaria vasculítica en 6 pacientes (30%). La biopsia de piel se practicó en 12 pacientes; en 10 se observó una vasculitis leucocitoclástica (83%). Se presentó un caso de vasculitis nodular y otro de vasculitis linfocítica (Tabla 3). La vasculitis nodular fue diagnosticada con base en la

presentación clínica y biopsia. Esta vasculitis corresponde a un tipo de paniculitis. Los cultivos para micobacterias y hongos, así como la serología para infecciones virales hepáticas, fueron negativos. El curso de ésta fue recidivante, y la presentación histológica varió durante la evolución.

Todos los 20 pacientes con CDI presentaron ANA positivo; 15 (75%) mostraron anticuerpos anti-Ro (SSA); 15 (75%) hipergamaglobulinemia; 10 (50%) FR; 6 (30%) anticuerpos anti-La (SSB). De los 10 pacientes con vasculitis leucocitoclástica, 8 (80%) presentaron anticuerpos anti-Ro (Tabla 3).

El análisis detallado de los subgrupos de pacientes con SS primario y CDI, comparados con los sin CDI, se resume en la Tabla 4. Este señala que en los pacientes con UV la enfermedad se presenta más tempranamente y que el compromiso del sistema nervioso periférico (SNP) se observó, sobre todo, en aquellos con lesiones vasculíticas que semiológicamente no correspondieron a púrpura ni a UV (Tabla 4).

Discusión

En el presente estudio se describen y analizan las manifestaciones dermatológicas asociadas al CDI en un grupo numéricamente importante de pacientes con SS primario. La frecuencia de estas manifestaciones fue del 21%. Observamos que la edad de inicio de la enfermedad fue más temprana en los pacientes con CDI, siendo la púrpura la lesión más observada, tal como fue descrito anteriormente (3-6). El compromiso del sistema nervioso periférico fue más común en los pacientes que presentaron vasculitis comparado con los demás enfermos. El CDI en pacientes con SS primario se presenta temprano durante el curso de la enfermedad (Figura 1).

La púrpura observada en el SS es indistinguible, clínicamente, de la púrpura hipergamaglobulinémica benigna de Waldenstrom (PHBW) (9,10), asociada a la presencia de factor reumatoideo (FR) e hipergamaglobulinemia. Se esti-

Tabla 2. Compromiso dermatológico inflamatorio (CDI) en el síndrome de Sjögren primario.

Característica	CDI N=20 (%)	No CDI N=75 (%)	p
Edad, años	47 ± 3.3	51 ± 1.5	NS
Edad de inicio	38 ± 3 (N=19)	44 ± 1.6 (n=72)	p=0.05*
Inicio extraglandular	10 (50)	22 (29)	NS
Artritis	7 (35)	17 (23)	NS
Artralgias	9 (45)	32 (43)	NS
Órgano-interno	9 (45)	15 (20)	p=0.04**
Vascular-inflamatorio	20 (100)	52 (69)***	NA
Púrpura hipergamaglobulinémica	7 (35)#	NA	NA
Urticaria vasculítica	6 (30)#	NA	NA
Otras vasculitis	7 (35)#	NA	NA
SNC/SNP	4 (20)	7 (9)	NS
F. de Raynaud	7/19 (37)	18 (24)	NS
Leucopenia	3 (15)	10 (13)	NS
Tiroiditis	7/19 (37)	18/73 (25)	NS
Anticuerpos anti-SS-A/Ro	14/19 (74)	52/74 (70)	NS
Anticuerpos anti-SS-B/La	6/19 (32)	27/74 (36)	NS
Factor reumatoideo	10/16 (63)	39/63 (62)	NS

Abreviaciones: NS: no significativo, NA: no aplicable.
 SNC/SNP: sistema nervioso central y/o periférico.
 * Cuando en el análisis se excluye una paciente con SS primario juvenil sin CDI, la edad de inicio de este grupo es de 44.4 ± 1.5, p=0.04.
 ** OR=3.3, IC95%: 1.1-9.3.
 *** Vascular inflamatorio corresponde a articular (artralgia y/o artritis) y/o afectación del sistema nervioso.
 # Dos pacientes presentaron urticaria y dos púrpura como primera manifestación de la enfermedad. En ambos casos se documentó histológicamente una vasculitis (Tabla 3).

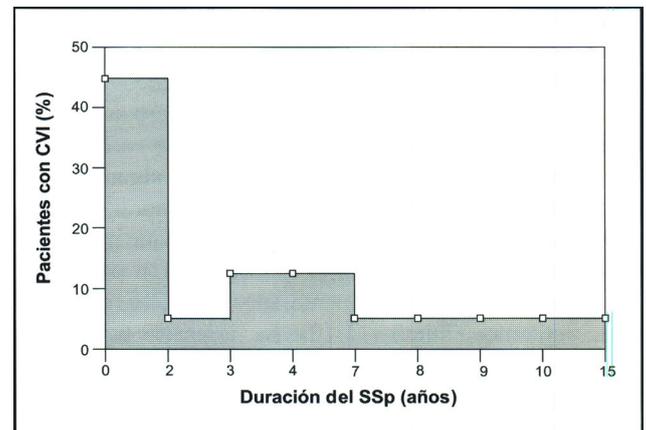


Figura 1. Tiempo de presentación del compromiso dermatológico inflamatorio en pacientes con síndrome de Sjögren primario.

Tabla 3. Descripción de pacientes con compromiso dermatológico inflamatorio.

N	Edad de inicio SS	Diagnóstico clínico	Edad de aparición	Bx piel	Observaciones	Tratamiento	Estado actual*
1.	49	Púrpura	50	ND	ANA (-), Ro (-), La (-), FR (+) HG.	Esteroides, azatioprina	MC
2.	32	UV	32	Positiva VL	ANA (+), Ro (-), La (-), NG	Cloroquina	MC
3.	32	Vasculitis	40	Positiva VL	ANA, Ro (+), La (+), FR (+) HG	Esteroides	MP
4.	27	UV	34	Positiva VL	ANA (+), Ro (+), La (-), FR (-), HG.	Esteroides	MC
5.	23	Vasculitis	23	Positiva VL	ANA (+), Ro (+), La (-), FR (+), HG.	Esteroides	PV
6.	64	Vasculitis	73	Positiva linfocítica	ANA (+), Ro (+), La (+), NG.	Pentoxifilina	RR
7.	33	Vasculitis	33	ND	ANA, Ro (+), La (+), FR (+) HG	Esteroides	PV
8.	33	Púrpura	36	ND	ANA (+), Ro (+), La (-), FR (-), HG.	Esteroides	PV
9.	32	Púrpura	36	Positiva VL	ANA (+), Ro (-), La (-), NG.	Esteroides, ciclofosfamida	MC
10.	62	Púrpura	ND	ND	ANA (+), HG	Esteroides	MP
11.	45	Vasculitis	45	V Nodular	ANA, Ro (+), La (-), FR (-) HG., NormoC3-C4	Esteroides, cloroquina	RR
12.	24	UV	24	Positiva VL	ANA, Ro (+), La (-), FR (+) HG.	Esteroides	MP
13.	66	Púrpura	66*	Positiva VL	HG, ANA (+) Ro(+)	Esteroides	F
14.	23	UV	38	Positiva VL	ANA (+) Ro (+) La(-) FR (+), HipoC4, NG	Esteroides, Dapsona	RR
15.	30	UV	30	Positiva VL	ANA (+), Ro (+), FR (-), HG	Esteroides, Cloroquina	MC
16. #	33	Púrpura	33	ND	ANA, Ro (+), La (+), FR (+) HG Monoclonal	Esteroides	MC
17. ##	ND	Vasculitis	ND	ND	ANA (-), Ro (-), La (-), FR(+) NG.	Esteroides	MC
18.	43	Púrpura	53	ND	ANA (+), Ro (+), La (+), FR (+), HG	Esteroides	MC
19.	54	Vasculitis	56	Positiva VL	ANA (+), Ro (+), La (+), FR (+) HG.	Esteroides	PV
20. **	33	UV	36	ND	ANA (+), Ro (+), La (-), FR (+) HG.	Esteroides	MP

* Coincidió con la aparición de la enfermedad, parotidomegalia.
 # Esta paciente desarrolló un linfoma no-hodgkin (MALT), de cavidad oral.
 ## En esta paciente las fechas de aparición de su enfermedad y de las lesiones en la piel no pudieron determinarse al interrogatorio. Las lesiones sugerían vasculitis de piel, sin embargo no se practicó biopsia.
 ** Lesiones típicas de UV vista por dermatólogos. Infortunadamente no se tomó biopsia.
 Abreviaciones:
UV: urticaria vasculítica, **HG:** hipergamaglobulinemia (> 1.7 g/l), **NG:** normogamaglobulinemia.
VL: vasculitis leucocitoclástica.
ND: no se realizó biopsia de piel.
F: fallecido, causa no establecida.
 & Promedio de seguimiento desde la aparición del CDI: 3.3 ± 1.9 años.
MC: Mejoría completa, **MP:** mejoría parcial, **RR:** Remisión – recidiva, **PV:** paciente no contactable para el seguimiento (perdida de vista).

ma que cerca del 25% de los pacientes con PHBW pueden presentar SS (6,10).

Las lesiones de la UV afectan principalmente las extremidades inferiores, aunque también se pueden encontrar en otras partes del cuerpo como muslos, espalda, parte superior de brazos y lóbulos de las orejas. Se caracterizan por ser dolorosas (sensación de quemazón) y algunas veces pruriginosas, que persisten por más de 24 horas y se resuelven dejando hiperpigmentación residual que indica extravasación de glóbulos rojos (11). Es común su asociación con bajos niveles de complemento, sobretodo C1q (vasculitis hipocomplementémica) (11,12). Es necesario estratificar de manera óptima la UV de acuerdo con los niveles séricos de complemento en normocomplementémica e hipocomplementémica, teniendo en cuenta que la UV hipocomplementémica (UVH) puede estar asociada a enfermedades sistémicas como LES, SS, crioglobulinemia o repre-

sentar una enfermedad autoinmune sistémica, con semejanzas al LES, denominada síndrome UVH (12, 13).

La histopatología de las lesiones vasculares inflamatorias en el SS puede mostrar dos patrones principales. El primero está dado por un infiltrado neutrofilico, característico de vasculitis leucocitoclástica (VL), la cual se caracteriza por una inflamación aguda y necrotizante de vasos de pequeño calibre; sobre todo de vénulas postcapilares localizadas en dermis papilar, con un infiltrado rico en neutrófilos, leucocitoclasia, edema de endotelio, depósitos de fibrina en y alrededor de los vasos sanguíneos y extravasación de glóbulos rojos (14,15).

El segundo patrón, menos observado, es la vasculopatía mononuclear (VM), que se caracteriza por infiltrado vascular de predominio linfocítico alrededor de pequeños vasos, los cuales muestran un endotelio prominente con engrosamiento de la pared vascular (3,5,16).

Tabla 4. Compromiso dermatológico inflamatorio (CDI) en pacientes con síndrome de Sjörgen primario.

Características	N	Edad de inicio	A/a	Raynaud	Hipot	SNP	Ro	La	FR
NO-CDI, n (%)	75 (79)	44 ± 1.6	49 (65)	18 (24)	18/73 (25)	7 (9)	52/74 (70)	27/74 (36)	39/63 (62)
Púrpura, n (%)	7 (7)	44 ± 4.8	3 (43)	2 (29)	2/6 (33)	0	4 (57)	3 (43)	3/4 (75)
UV, n (%)	6 (6)	28 ± 1.7*	5 (83)	1 (17)	2 (33)	0	5 (83)	0	3 (50)
Otras vasculitis, n (%)*	7 (7)	43 ± 5.8	7 (100)	4 (57)	3 (43)	4 (57)*	6 (85)	4 (57)	5 (71)
P**	NA	0.006	NS	NS	NS	0.005	NS	NS	NS

Abreviaciones: UV: urticaria valculítica. A/a: artritis/artralgia. Hipot: hipotiroidismo. SNP: Sistema nervioso periférico.
 * Semiológicamente no clasificables como urticaria o púrpura.
 ** Comparado con NO-CDI.

A pesar de que la VL es el patrón más común observado en el SS, siempre es necesaria la biopsia de las lesiones para establecer el diagnóstico histopatológico, ya que clínicamente la VL y la VM pueden expresarse de la misma forma (3). Además, en algunos casos, el patrón de VM puede corresponder a la fase crónica de la VL.

La VL ha sido asociada a niveles altos de anticuerpos anti-Ro (SSA) y anti-La (SSB), FR positivo, hipergamaglobulinemia e hipocomplementemia; mientras que la VM se asocia con títulos bajos de anticuerpos anti-Ro y anti-La, niveles normales de gammaglobulinas y normocomplementemia (3,5). En el presente estudio no encontramos asociación entre la presencia de autoanticuerpos y el compromiso dermatológico inflamatorio. Esto puede deberse a que la gran mayoría de los pacientes, independientemente del compromiso extraglandular, presentan anticuerpos anti-Ro (Tabla 2). Otros estudios han señalado una participación de la interleuquina-10 en el CDI del SS primario (17).

Aproximadamente el 70% de los pacientes con SS y CDI desarrollan compromiso neurológico en el transcurso de su enfermedad (16). En nuestros pacientes observamos que algunos con vasculitis presentaron neuropatía periférica (Tabla 4).

Observamos un caso de vasculitis nodular asociado a la enfermedad y de origen no infeccioso. Esta vasculitis nodular, es rara en el SS, y corresponde a una paniculitis (18).

Dado el diseño del presente estudio y el número de pacientes, un análisis del efecto del tratamiento sobre el CDI es inadecuado. No obstante, el 90% de los pacientes requirió tratamiento inmunosupresor con esteroides solos o combinados con otros inmunosupresores. De 16 pacientes actualmente en seguimiento, 12 (75%) presentaron mejoría completa o parcial, 3 (2%) remisiones y recaídas. Un paciente con púrpura hipergamaglobulinémica falleció (Tabla 3).

En conclusión, el compromiso dermatológico inflamatorio en el SSp es frecuente, se observa en pacientes jóvenes y tempranamente durante el curso de la enfermedad, sigue un curso variable y tiene buen pronóstico en la mayoría de los casos.

Referencias

- Anaya JM, Correa PA, Mantilla RD. Síndrome de Sjörgen primario características clínicas e inmunogenéticas. *Acta Med Colomb* 1999; **24**:127-136.
- Thomas E, Hareer A. Sjogren's syndrome; a community based study of prevalence and impact. *Br J Rheumatol* 1998; **37**: 1669-1679.
- Provost TT, Watson R. Cutaneous manifestations of Sjörgen syndrome. *Rheum Dis. Clin North Am* 1992; **18**: 609-616.
- Magro CM, Crowson AN. The cutaneous pathology associated with seropositivity for antibodies to SSA(Ro): a clínicopathologic study of 23 adult patients whitout subacute cutaneous lupus erithematosus. *Am J Dermatopathol* 1999; **21**: 129-137.
- Thomas T, Provost TT. Skin manifestations of rheumatologic diseases En: Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine. United States of America . 1999.p. 1067-2077.
- Provost TT, Watson R . Mucocutaneous manifestations of Sjörgen syndrome. En: Sontheimer RD, Provost TT, ed. Cutaneous manifestations of rheumatic diseases Baltimore: Williams and Wilkins; 1996 .p.157-169.
- Vitali C, Moutsopoulos HM, Bombardieri S. The European community study group on diagnostic criteria for Sjogren's syndrome. Sensitivity and specificity of test for ocular and oral involvement in Sjogren's syndrome. *Ann Rheum Dis* 1994; **53**: 637-647.
- SPSS, Inc. SPSS 9.05 for Windows Reference Guide. Chicago, IL, SPSS Inc., 1999.
- Finder KA, McCollough ML, Dixon SL, et al. Hypergammaglobulinemic pupura of Waldenstrom. *J Am Acad Dermatol* 1990; **23**: 669-676.
- Senecal JL, Chartier S, Rothfield N. Hypergammaglobulinemic purpura in systemic autoimmune rheumatic diseases: predictive value of anti Ro/SSA and anti La/SSB antibodies and treatment with indomethacin and hydroxychloroquine. *J Rheumatol* 1995; **22**: 868-875.
- Wisniewski JJ. Urticarial vasculitis. *Curr Op Rheumatol* 2000; **12**: 24-31.
- Wisniewski JJ, Baer AN, Christensen J, et al. Hypocomplementemic urticarial vasculitis syndrome. Clinical and serologic findings in 18 patients. *Medicine* 1995; **74**: 24-41.
- Darius R, Meregán MD, Matthewl Hall, et al. Urticarial vasculitis: a histopathologic and clinical review of 72 cases. *J Am Acad Dermatol*. 1992; **26**: 441-448.
- Claudy A. Pathogenesis of leukocytoclastic vasculitis. *Eur J Dermatol* 1998; **8**: 75-79.
- Ricardo Blanco, Víctor M Martínez, Vicente Rodríguez, Miguel García. Cutaneous vasculitis in children and adults. *Medicine*. 1998; **77**: 1-27.
- Alexander E, Provost TT. Sjörgen's syndrome. Association of cutaneous vasculitis with central nervous system disease. *Arch Dermatol* 1987; **123**: 801-810.
- Anaya JM, Correa P, Herrera M, Eskadale J, Galaggher G. Interleukin-10 (IL-10) influences autoimmune response in primary Sjörgen's syndrome and is linked to IL-10 gene polymorphism. *J Rheumatol* 2002; **29**: 1874-1876.
- Cardinali, C, Gerlini G, Caproni M, Pimpinelli N, Fabbri P. Hepatitis C virus: a common triggering factor for both nodular vasculitis and Sjörgen's syndrome? *Br J Dermatol* 2000; **142**: 187.