

Síndrome Sjögren y penfigoide de las membranas mucosas en paciente con antecedente de timoma: Reporte de caso y revisión de literatura

Sjögren Syndrome and Mucous Membrane Pemphigoid in a Patient with a History of Thymoma: Case Report and Literature Review

Yadira V. Boza Oreamuno DDS, MSc¹; Mónica Evans Tinoco DMD, OPH²; Diego Guillén Colombari DMD, Path¹; Ronald Torres Labardini DDS, OMS¹

1. Departamento de Ciencias Diagnósticas y Quirúrgicas, Facultad de Odontología, Universidad de Costa Rica, Costa Rica.
2. Médico, Oftalmóloga, Consulta privada, Costa Rica.

Autor para correspondencia: Dra. Yadira V. Boza Oreamuno - yadira.boza@ucr.ac.cr

Recibido: 7-II-2019

Aceptado: 14-II-2019

Publicado Online First: 22-II-2019

DOI: 10.15517/IJDS.V0I0.36309

RESUMEN

Los timomas son las neoplasias mediastínicas más comunes en adultos. Los pacientes con timoma son frecuentemente diagnosticados con síndromes paraneoplásicos y generalmente están asociados con varias condiciones autoinmunes. El síndrome de Sjögren (SS) es un trastorno inflamatorio autoinmune, que se caracteriza por la destrucción mediada por linfocitos de las glándulas exocrinas, que conduce a la ausencia de secreción glandular, en particular las salivales y las lagrimales; la hiposalivación puede variar desde una ligera reducción en el flujo de saliva con molestias transitorias, a un grave deterioro de la salud oral y malestar psicológico. El penfigoide de membranas mucosas (PMM) es una enfermedad autoinmune crónica, muestra predominante afectación de la mucosa, afectando con mayor frecuencia la cavidad oral, seguida de la conjuntiva, la cavidad nasal y el esófago; intraoralmente incluye gingivitis descamativa, vesículas, erosiones cubiertas por pseudomembranas y úlceras. El objetivo de este trabajo es presentar el primer caso de una paciente con antecedente de timoma, la cual, conjuntamente presentó SS y PMM; además evidenciar la importancia del manejo multidisciplinario para un diagnóstico preciso y temprano, ya que así, aumenta la eficiencia y la eficacia de la estrategia de tratamiento.

PALABRAS CLAVE

Síndrome Sjögren; Penfigoide de las membranas mucosas; Xerostomía; Timoma; Candidiasis.

ABSTRACT

Thymomas are the most common mediastinal neoplasms in adults. Patients with thymoma are frequently diagnosed with paraneoplastic syndromes and are generally associated with several autoimmune conditions. Sjögren's syndrome (SS) is an autoimmune inflammatory disorder, characterized by the lymphocyte-mediated destruction of the exocrine glands, which leads to the absence of glandular secretion, particularly salivary and lacrimal; hyposalivation can vary from a slight reduction in the flow of saliva with transient discomfort, to a serious deterioration of oral health and psychological distress. Mucous membrane pemphigoid (MMP) is a chronic, autoimmune disease that shows predominant mucosal involvement, most commonly affecting the oral cavity, followed by the conjunctiva, the nasal cavity and the esophagus; intraorally includes scaly gingivitis, vesicles, erosions covered by pseudomembranes and ulcers. The objective of this work is to present the first case of a patient with a history of thymoma, which, jointly presented SS and MMP; also highlight the importance of multidisciplinary management for an accurate and early diagnosis, as this increases the efficiency and efficacy of the treatment strategy.

KEYWORDS

Sjögren syndrome; Mucous membrane pemphigoid; Xerostomia; Thymoma; Candidiasis.

INTRODUCCIÓN

Los timomas son tumores epiteliales raros que representan menos del 1% de las neoplasias del organismo (1). Sin embargo, son las neoplasias mediastínicas más frecuentes, aproximadamente el 20% de los casos (2).

Los pacientes con timoma son frecuentemente diagnosticados con síndromes paraneoplásicos, el más común de los cuales es la miastenia gravis (3-4). Generalmente están asociados con varias condiciones autoinmunes (5-6), tales como lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide, Síndrome de Sjögren (SS), enfermedad de Raynaud, tiroiditis, pénfigo, entre otras (7-8).

La xerostomía es una sensación subjetiva de sequedad en la cavidad oral, por lo general es causada por una disminución del flujo salival o por los cambios en la composición bioquímica de la saliva (9), su etiología se considera multifactorial; puede ser consecuencia de enfermedades sistémicas (SS, radioterapia de cabeza y cuello, diabetes), de los

efectos anticolinérgicos de numerosos fármacos, así como de cambios psicológicos y fisiológicos (10).

El SS es una enfermedad autoinmune que afecta a las glándulas salivales y lagrimales y causa una reducción de la actividad de secreción debida a la infiltración linfocítica y la consiguiente destrucción de las glándulas exocrinas (11). El daño a las glándulas sin la evidencia de otros problemas autoinmunes se define como el SS primario (12), la adición de una enfermedad autoinmune se conoce como SS secundario (13-14).

En el SS la apariencia histológica de las glándulas hipertróficas se caracteriza por la sustitución del tejido glandular por los linfocitos y la presencia de islas epimioepiteliales (14). Los anticuerpos antinucleares (ANA), factor reumatoide (FR), anticuerpos anti-SS-A (también conocidos como Ro) y anti-SS-B (o La) están incluidos en los criterios diagnósticos de la SS (11,15).

El pénfigoide de membranas mucosas (PMM) es una enfermedad autoinmune, crónica, muestra

afectación mucosa predominante, afectando con mayor frecuencia la cavidad oral, seguida de la conjuntiva, la cavidad nasal y el esófago (16). La afectación de la piel se restringe a las regiones de la cabeza, cuello y torso superior (17). Las características intraorales del PMM incluyen gingivitis descamativa, vesículas, erosiones cubiertas por pseudomembranas y úlceras (18). El análisis histológico muestra la separación de la unión de la membrana basal (19), en la inmunofluorescencia, son característicos los depósitos lineales de IgG y/o complemento, y algunas veces de IgA en la membrana basal (20).

El objetivo de este trabajo es presentar el primer caso de una paciente con antecedente de timoma, la cual, conjuntamente presentó SS y PMM; además evidenciar la importancia de un diagnóstico preciso y temprano, ya que así, aumenta la eficiencia y la eficacia de la estrategia de tratamiento.

REPORTE DE CASO

Mujer de 36 de años, costarricense, soltera, pensionada por invalidez, vecina del área metropolitana. Antecedentes sistémicos: Timoma tratado con cirugía en el 2010 y con cirugía, radioterapia y quimioterapia en el 2013; refiere tratamiento actual con gabapentina 300 g cada 8 horas, tramadol 15 gotas cada 8 horas, loratadina 10 mg por la mañana, maleato de clorfeniramina 8 mg por la noche, Atrovent® (Bromuro de ipratropio) dos inhalaciones por día y acetaminofén por dolor si no se alivia con el tramadol. Mantiene estricto control médico en la Caja Costarricense del Seguro Social. No toma bebidas alcohólicas ni fuma. Se presenta a la Facultad de Odontología de la Universidad de Costa Rica (UCR) con la queja principal de sequedad bucal, además de lesiones blancas, las cuales fueron apareciendo progresivamente en los últimos 6 meses, asociadas a dolor y molestias para tragar los alimentos los cuales para ingerirlos tienen que ser en forma de

papilla, ya que no soporta alimentos duros. Utilizó Nistatina en enjuagues por 8 días sin mejoría.

Al realizar el examen clínico se observó el bermellón labial reseco y con áreas descamadas, ambas comisuras labiales eritematosas y sin fisuras, le costaba abrir la boca; intraoralmente presentaba toda la mucosa oral cubierta por placas blancas que se removían con gaza dejando un área eritematosa al fondo, prácticamente no había secreción salival en parótidas ni en la mucosa en general (Figura 2A-B). A nivel de cuello no se encontraron ganglios palpables. No se observaron alteraciones de contorno facial ni en piel.

Bajo el diagnóstico clínico de candidosis pseudomembranosa asociada a xerostomía por medicamentos (uso de gabapentina, tramadol y Atrovent®) y posible SS; se procedió: 1. Para el manejo de la crisis, se le envió Diflucan® (Fluconazol) 50 mg una vez al día durante 7 días, Kin Hidrat pasta dentífrica en cada cepillada dental y Kin Hidrat spray 3 pulverizaciones directamente en la cavidad bucal 15 minutos antes de las comidas principales, Repavar® Bálsamo labial (aceite de rosa mosqueta y filtro solar UVB) mínimo tres veces al día en los labios, indicaciones de dieta blanda, mucha hidratación, ejercicios simulando masticar chicle para estimular la salivación y evitar el consumo de café. 2. Se le enviaron exámenes de laboratorio: hemograma completo, niveles séricos de vitamina B12, ácido fólico, hierro, % de saturación de hierro, vitamina D, calcio, TSH, T3, T4, tiempo de protrombina, tiempo de tromboplastina, función renal y hepática, proteína C reactiva, complemento C3 y C4, ANA, FR, anti-SS-A y anti-SS-B.

Control a los ocho días, se ven los resultados de los exámenes, fueron dentro de los límites normales, excepto bajo los linfocitos, altos los monocitos y elevada la proteína C reactiva. Ya no requiere el uso de Atrovent® pero continúa con la gabapentina y tramadol. Clínicamente la

hidratación bucal mejoró y las placas blancas disminuyeron. Después de 4 semanas de tratamiento, se pudo evidenciar que las placas blancas habían desaparecido en su totalidad y se observaba buen flujo salival (Figura 1C-D). Luego de tres meses refirió sentirse muy bien, mejoró la ingesta de agua a 2,5 litros diarios y para tener saliva ya no requería del Kin Hidrat (pasta y spray), se le cambió por la pasta dental GingiKin Plus.

A los 6 meses inicia con cuadro de un mes de evolución de hiperemia conjuntival bilateral, sensación de ardor y lagrimeo. (Figura 2A). Intraoralmente boca muy seca a pesar de seguir con las indicaciones de hidratación e higiene, el borde lateral derecho de lengua con ulceraciones y tirantez (Figura 2B), el dorso de la lengua estaba liso y brillante (Figura 2C), ambas mucosas yugales lisas, no se observaba la salida del conducto parotídeo ni secreción salival (Figura 2D).

Bajo el diagnóstico clínico de SS se procedió a enviar de nuevo los exámenes diagnósticos (ANA, FR, anti-SS-A, anti-SS-B, complemento C3 y C4) y se realizó biopsia incisional de glándulas salivales de mucosa labial inferior. Bloqueo infiltrativo con lidocaina al 2%, se realizó incisión oval y se extrajeron glándulas menores, se realizó hemostasia y reparación simple del defecto con catgut 5/0 (Figura 3A). El espécimen se envió para estudio histopatológico en formalina al 10%. Se dieron recomendaciones a la paciente para efectuar una adecuada higiene oral que incluía gel de clorhexidina al 0,20 % cada 12 horas por 10 días. El análisis histopatológico reveló lóbulos de glándula salival menor de tipo mucoide, con tres focos de linfocitos maduros periductales en un área aproximada de 9 mm², cada foco con más de 50 linfocitos, sin presencia de fibrosis ni atrofia de los conductos ni de los acinos, no se observó lesión linfoepitelial (Figura 3B). El cuadro histopatológico fue compatible con SS.

Exámenes positivos para ANA, anti-SS-A y anti-SS-B. Se le envió sustituto de saliva y enjuague bucal para boca seca de Biotene®, además de mantener la hidratación, realizar los ejercicios simulando mascar chicle para estimular la salivación y evitar el consumo de café. Fue valorada en oftalmología con diagnóstico de ojo seco severo compatible con SS; el resto del examen oftalmológico que incluyó fondo de ojo y toma de presión intraocular fue normal, no se encontró uveítis u otro tipo de inflamación ocular; se decidió tratar de forma tópica y oral; para el tratamiento tópico se recomendó utilizar Humed® (hipromelosa 0.3%) 1 gota en ambos ojos cada hora o PRN o Systane® Ultra (gotas oftálmicas lubricantes) 1 gota en ambos ojos cada hora o PRN; para uso oral se decidió iniciar con Metrotexate 15 mg una vez por semana y ácido fólico 5 mg por semana. Luego de algunas semanas con el tratamiento inmunosupresor (metotrexate) los hallazgos clínicos en el examen médico y los síntomas orales como oftalmológicos evolucionaron satisfactoriamente.

Luego de dos meses se presenta con lesiones erosivas pseudomembranosas en mucosa yugal, mucosa labial, paladar, bordes laterales y ventral de lengua, en piso de la boca con centro blanquecino necrótico, correspondiente al techo de las ampollas (Figura 4A-C). Bajo el diagnóstico clínico de pénfigo y los diagnósticos diferenciales: PMM y liquen plano erosivo, se le realizó biopsia incisional en borde lateral derecho de lengua. Se aplicó bloqueo mandibular derecho con lidocaina al 2%, se realizó incisión oval, se realizó hemostasia y reparación simple del defecto con catgut 5/0 (Figura 4D). El espécimen se envió a un laboratorio externo para estudio histopatológico para inmunofluorescencia directa. Se dieron recomendaciones a la paciente para efectuar una adecuada higiene oral que incluía gel de clorhexidina al 0,20 % cada 12 horas por 10 días.

El estudio histopatológico mostró infiltrado inflamatorio liquenoide con presencia de cuerpos hialinos en el epitelio sugestivos de liquen plano hipertrófico con ulceración e infección secundaria, presencia de colonias bacterianas cocoides y numerosas hifas y esporas de candida sp. La presencia de bulas subepidérmicas sin acantolisis descartó pénfigo vulgar y abrió la posibilidad de PMM (Figura 5A). En los hallazgos de inmunofluorescencia no se observaron depósitos intercelulares (desmosomas) que se observan en pénfigo; las preparaciones para IgM, IgA, kappa, lambda, C3 y C4 fueron negativas; la positividad para IgG y fibrinógeno en la membrana basal epitelial confirma el diagnóstico PMM y abre la posibilidad de estomatitis lúpica, sin embargo, no hay sustento histopatológico ni clínico para esta última posibilidad (Figura 5 B-D). Diagnóstico: estomatitis bulosa y liquenoide crónica con inmunofluorescencia positiva, basal, para IgG y fibrinógeno, compatible con PMM.

Se le agregó a la medicación Zamen® (Deflezacort) 30 mg por una semana, mejorando significativamente, luego se fue bajando la dosis

de forma gradual hasta 6 mg como dosis de mantenimiento, a diario enjuague por la noche con 5 ml de nistatina para prevenir sobreinfección micótica. Sin embargo, a los 8 meses en control oncológico le detectaron dos ganglios debajo del pulmón izquierdo, para ello, recibió seis ciclos de quimioterapia con Cisplatino; esto agravó la neuropatía y se le agregó al tratamiento venlafaxina 75 mg cada 12 horas, hidroxicina 25 mg por la noche y se le aumentó la dosis de gabapentina a 600 g cada 8 horas.

Se le ha realizado seguimiento durante dos años y medio (Figura 6), actualmente refiere funcionalidad bucal y confort, mantiene la medicación y cuidados indicados, así como los controles con los diferentes especialistas, a nivel bucal ha tenido crisis de algunas áreas ulceradas en mucosa yugal pero resuelven utilizando Oddent® ácido hialurónico en gel.

La paciente brindó por escrito su consentimiento libre e informado para la publicación del caso.

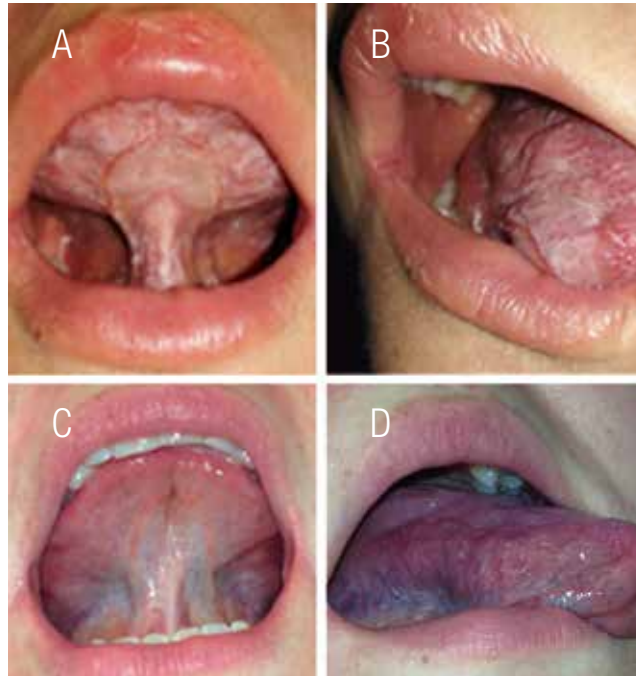


Figura 1. A y C. Bermellón labial reseco y con áreas descamadas, ambas comisuras labiales eritematosas y sin fisuras, dorso de lengua cubierto por placas blancas y evidente sequedad bucal. B y D. Después de 4 semanas de tratamiento, bermellón y comisuras labiales humectados, mucosa intraoral sin lesiones y con buen flujo salival.

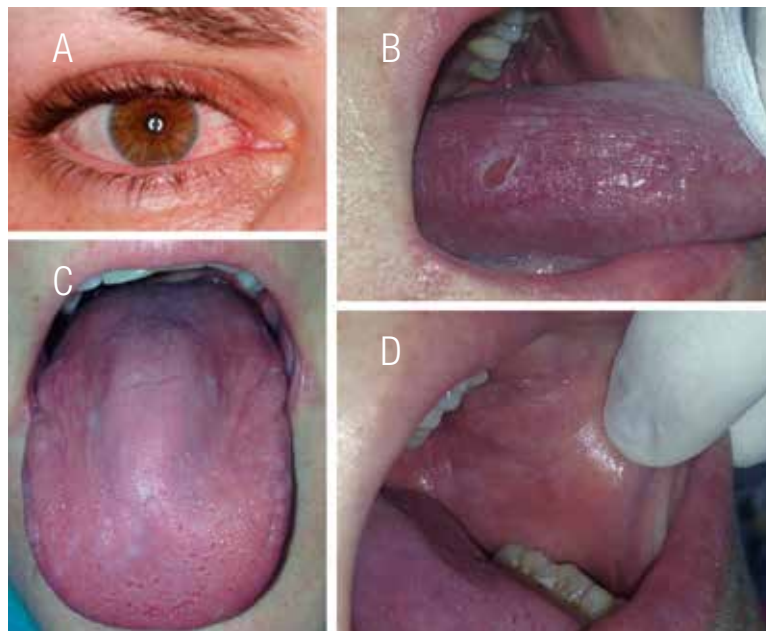


Figura 2. A. Ojo rojo. B. Borde lateral derecho de lengua con ulceraciones y tirantez. C. Dorso de la lengua liso y brillante. D. Mucosa yugal lisa, no se observaba la salida del conducto parotídeo ni secreción salival.

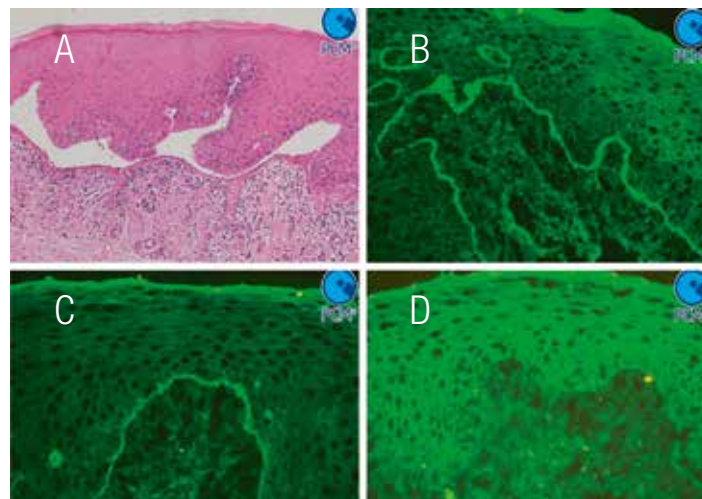
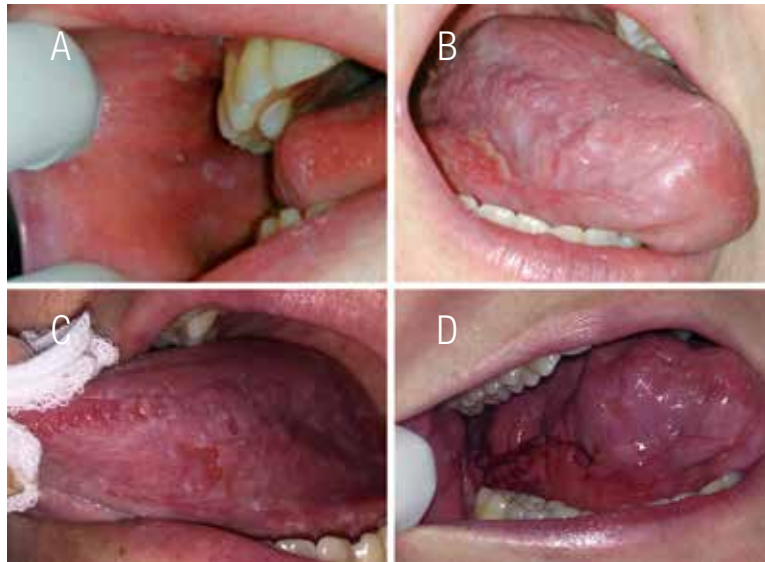
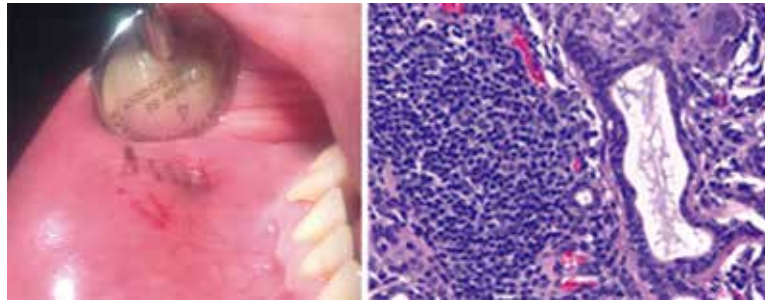




Figura 6. Control clínico a los dos años y medio. A. Dorso de lengua con papilas y textura muy normal casi en su totalidad. B. Mucosa yugal C. y labial inferior con apariencia dentro de lo normal y con buena hidratación oral. D. Cicatriz en borde lateral derecho de lengua.

DISCUSIÓN

Debido al aumento del riesgo de segundas neoplasias malignas y al hecho de que el timoma puede recidivar después de un largo intervalo, se recomienda que la vigilancia sea vitalicia (21).

Laxerostomía no se considera una enfermedad, sino una manifestación clínica de la sequedad oral con o sin hiposalivación (22). Clínicamente, puede variar desde una ligera reducción en el flujo de saliva con molestias transitorias, a un grave deterioro de la salud oral y malestar psicológico (23), como en nuestro caso. El uso de medicamentos es la causa principal de sequedad bucal y la manifestación adversa más frecuente de los medicamentos en la boca (24). Esto fue lo primero que se pensó al tratar a la paciente de este caso reportado, no solo por la polimedicación sino, porque se trataba de medicamentos que favorecen la sequedad bucal.

La hipofunción salival produce una alteración de la microbiota y provoca un mayor aumento de las infecciones oportunistas (25), como en el caso reportado que la candidiasis oral fue por lo que consultó la primera vez. Además, son frecuentes en los pacientes con sequedad oral la presencia de queilitis angular y atrofia de las papilas linguales o de la mucosa oral (25), lo cual, en nuestro caso fue muy evidente.

El SS es la enfermedad sistémica crónica más común asociada con la xerostomía y la hipofunción de las glándulas salivales, es predominante en las mujeres en comparación con los hombres (proporción 9:1), típicamente se detecta alrededor de los 50 años (11). Minato y cols. (26) informaron de un caso de hiperplasia linfóide tímica con quistes tímicos multiloculares, diagnosticados antes del SS. Por su parte Xin y cols. (27) reportaron un caso diagnosticado como SS primario antes

de ser admitido por hiperplasia tímica, tratado exitosamente con timectomía, mejorando el SS sin otro tratamiento. En nuestro caso, la paciente ya se le había realizado la timectomía y fue después que presentó los signos y síntomas, incluida la disminución de la secreción de las glándulas lagrimales y salivales, la presencia de autoanticuerpos anti-SS-A, anti-SS-B y ANA, y biopsia de glándulas salivales menores de mucosa labial inferior confirmando el diagnóstico de SS.

Se ha descrito la biopsia de glándula salival menor como el criterio más específico de la enfermedad para el diagnóstico del componente salival del SS. (28) Para que los hallazgos histopatológicos sugieran SS, el infiltrado linfocítico debe ser perivascular o periductal y al menos 50 linfocitos (un foco) por 4 mm² de área glandular deben estar presentes (29-31). Es importante destacar que el tejido acinar debe estar intacto, la fibrosis no debe ser una característica sobresaliente y el infiltrado debe contener solo una minoría de células plasmáticas (29,31). En consecuencia, los focos salivales de ≥ 1 se correlacionan con los valores de laboratorio anti-SS-A, anti-SS-B, ANA y FR más las manifestaciones oculares de la enfermedad, pero las puntuaciones de mayor concentración no son indicativas de una enfermedad más grave (31). Cambios de estilo de vida en estos pacientes, como aumentar la hidratación, beber al menos 2 litros de líquidos al día; evitar irritantes como son el café, el alcohol y el tabaco (32), estimular la salivación local por medio de ejercicios de mascar chicle sin azúcar y el uso de sialogogos (33), como cítricos en el agua favorece la hidratación bucal, ejemplo de todo lo anterior fue nuestra paciente.

En los pacientes con xerostomía, es de suma importancia que el tratamiento incluya evaluaciones dentales frecuentes, las instrucciones de higiene oral son esenciales para prevenir la caries y otras infecciones orales (34), en el caso reportado el uso de nistatina en enjuagues una vez al día

como mantenimiento favoreció que no tuviera más infecciones fúngicas. El uso de pasta dental y enjuague bucal a base de triclosán, fluoruro, revitalizadores gingivales y sales minerales, mejora la calidad de vida de los pacientes que sufren xerostomía; se deben evitar los que incluyan laurilsulfato de sodio, aromas fuertes y alcohol ya que agravarían la sequedad oral exacerbando los síntomas (35). El Kin Hidrat® pasta, colutorio y spray es una buena opción ya que contienen ácido cítrico, flúor y xilitol; en nuestro caso le ayudó inicialmente a la paciente. Para tratar de solventar los problemas de las salivas artificiales, surgen los productos Biotene®, que contienen los componentes naturales de la saliva, completan el sistema inmune de la boca y reemplazan la actividad enzimática ausente (10,36), Biotene® puede encontrarse como chicle sin azúcar, enjuague bucal sin alcohol y dentífrico; para el mantenimiento fue la opción que mejor le funcionó a nuestra paciente.

Nuestro caso es único ya que, además del SS la paciente presentó PMM pero sin afectación ocular o cutánea; las lesiones fueron localizadas en la mucosa oral y se diagnosticó y trató rápidamente. El diagnóstico de PMM se confirma basándose en la combinación de hallazgos clínicos, análisis histológicos y hallazgos inmunológicos (37). La inmunofluorescencia es particularmente útil en el diagnóstico diferencial con pénfigo, liquen y con lupus eritematoso sistémico (11), lo cual, en nuestro caso fue de gran ayuda. El PMM requiere una continua estrategia de tratamiento, aunque el pronóstico es benigno. La terapia oral con metotrexato en dosis bajas es altamente eficaz y bien tolerada como agente sistémico de primera línea en el tratamiento del PMM (38), y a la vez para tratar el SS; el tratamiento con inmunosupresor se utiliza con el fin de reducir la dosis de corticoides, como en nuestro caso.

Este reporte de caso resulta importante no solo porque es el primero en coincidir SS y PMM

en una paciente con antecedente de timoma, sino porque deja claro que las manifestaciones orales de las enfermedades autoinmunes pueden ser el signo primario de éstas, de ahí, la relevancia del papel del odontólogo como parte del equipo médico participante en el seguimiento de un paciente con timoma. Además, los pacientes con SS tienen un riesgo significativo de desarrollar linfoma de células B (39), de ahí la importancia del seguimiento estricto en estos casos.

CONCLUSIONES

Es de suma importancia que los profesionales del área de la salud y en especial los odontólogos se familiaricen con estas patologías. Los hallazgos de nuestro caso son únicos e interesantes para comprender la correlación entre un timoma y anomalías autoinmunes; siendo el primero en coincidir SS y PMM en un paciente con antecedente de timoma. El diagnóstico del SS y PMM se basa en la historia clínica completa, el examen clínico, pruebas de laboratorio y el análisis histopatológico de la biopsia, apoyándose en la inmunofluorescencia. El rápido diagnóstico y manejo pueden aliviar las manifestaciones clínicas de estas afecciones debilitantes. Se debe hacer un seguimiento de rutina para prevenir exacerbaciones y remisiones, los pacientes con antecedente de timoma deben ser controlados constantemente por odontólogos, oftalmólogos, oncólogos, reumatólogos, dermatólogos, entre otros.

AGRADECIMIENTOS

Se le agradece al laboratorio externo Diagnóstica PCM® Patología celular y molecular por las fotografías de la figura 5 y al Sr. Albán Guerrero Cedeño fotógrafo de la Facultad de Odontología de la UCR por las fotografías de la figura 6.

CONFLICTO DE INTERESES

Ninguno declarado.

REFERENCIAS

1. Kelly R. J., Petrini I., Rajan A., Wang Y., Giaccone G. Thymic malignancies: from clinical management to targeted therapies. *J Clin Oncol.* 2011; 29, 4820-7.
2. Scorsetti M., Leo F., Trama A., D'angelillo R., et al. Thymoma and thymic carcinomas. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2016; 99: 332-50. 10.1016/j.critrevonc.2016.01.012
3. Evoli A., Minicuci G. M., Vitaliani R., Battaglia A., Della M. G., Lauriola L., Fattorossi A. Paraneoplastic diseases associated with thymoma. *J Neurol.* 2007 Jun; 254 (6): 756-62.
4. Kondo K., Monden Y. Thymoma and myasthenia gravis: a clinical study of 1,089 patients from Japan. *Ann Thorac Surg.* 2005; 79 (1): 219-24.
5. Souadjian, J.V., Enriquez, P., Silverstein, M.N., Pepin, J.M. The spectrum of diseases associated with thymoma. *Arch. Intern. Med.* 1974; 134 (2), 374-379.
6. Rosenow 3rd, E.C., Hurley, B.T. Disorders of the thymus. *Arch. Intern. Med.* 1984; 144 (4), 763-770.
7. Regnard, J.-F., Magdeleinat, P., Dromer, C., Dulmet, E., de Montpreville, V., Levi, J.F., et al. Prognostic factors and long-term results after thymoma resection: a series of 307 patients. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1996; 112 (2), 376-384.
8. Venuta, F., Rendina, E.A., Pescarmona, E.O., De Giacomo, T., Vegna, M.L., Fazi, P., et al. Multimodality treatment of thymoma: a prospective study. *Ann. Thorac. Surg.* 1997; 64 (6), 1585-1592.
9. Napeñas JJ, Brennan MT, Fox PC. Diagnosis and treatment of xerostomia (dry mouth).

- Odontology. 2009; 97 (2): 76-83. doi: 10.1007/s10266-008-0099-7
10. Scully C, Felix DH. Oral medicine -- update for the dental practitioner: dry mouth and disorders of salivation. *Br Dent J* 2005; 199: 423-7.
11. Saccucci M., Di Carlo G., Bossù M., Giovarruscio F., Salucci A., Polimeni A. Autoimmune Diseases and Their Manifestations on Oral Cavity: Diagnosis and Clinical Management. *Journal of Immunology Research*. 2018; 2018:6061825. doi:10.1155/2018/6061825
12. Malladi A. S., Sack K. E., Shiboski S. C., et al. Primary Sjogren's syndrome as a systemic disease: a study of participants enrolled in an international Sjogren's syndrome registry. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2012; 64: 911-918.
13. Bascones-Martínez A., García-García V., Meurman J. H., Requena-Caballero L. Immune-mediated diseases: what can be found in the oral cavity? *International Journal of Dermatology*. 2015; 54 (3): 258-270. doi: 10.1111/ijd.12681
14. Margaix-Muñoz M., Bagán J. V., Poveda R., Jiménez Y., Sarrión G. Sjögren's syndrome of the oral cavity. Review and update. *Medicina Oral, Patología Oral y Cirugía Bucal*. 2009; 14 (7): E325-E330.
15. Shiboski S. C., Shiboski C. H., Criswell L., et al. 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)*. 2012; 64: 475-487.
16. Schmidt E., Zillikens D. Pemphigoid diseases. *Lancet*. 2013; 381: 320-32. doi:10.1016/S0140-6736(12)61140-4.
17. Xu H. H., Werth V. P., Parisi E., Sollecito T. P. Mucous membrane pemphigoid. *Dent Clin North Am*. 2013; 57:611-30.
18. Scully C., Carrozzo M., Gandolfo S., Puiatti P., Monteil R. Update on mucous membrane pemphigoid: A heterogeneous immune-mediated subepithelial blistering entity. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 1999; 88: 56-68.
19. Scully C., Muzio L. Oral mucosal diseases: mucous membrane pemphigoid. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 2008; 46: 358-66. doi:10.1016/j.bjoms.2007.07.205
20. Chan L. S., Ahmed A. R., Anhalt G. J., Bernauer W., Cooper K. D., Elder M. J., et al. The first international consensus on mucous membrane pemphigoid: definition, diagnostic criteria, pathogenic factors, medical treatment, and prognostic indicators. *Arch Dermatol*. 2002; 138:370-9. doi:10.1001/archderm.138.3.370.
21. Evoli A., Minisci C., Di Schino C., Marsili F., Punzi C., Batocchi A. P., Tonali P. A., Doglietto G. B., Granone P., Trodella L., Cassano A., Lauriola L. Thymoma in patients with MG: characteristics and long-term outcome. *Neurologia*. 2002 Dec 24; 59 (12): 1844-50.
22. Pescio J. J. Clinical epidemiological study of xerostomia in elderly totally edentulous. *Rev Fac Cien Med Univ Nac Cordoba*. 2006; 63 (2 Suppl): 6-12.
23. Löfgren C. D., Wickström C., Sonesson M., Lagunas P. T., Christersson C. A systematic review of methods to diagnose oral dryness and salivary gland function. *BMC Oral Health*. 2012; 12:29. doi:10.1186/1472-6831-12-29
24. Wolff A., Joshi R. K., Ekström J., et al. A Guide to Medications Inducing Salivary Gland Dysfunction, Xerostomia, and Subjective Sialorrhea: A Systematic Review Sponsored by the World Workshop on Oral Medicine VI. *Drugs R D*. 2016; 17 (1): 1-28.
25. Shimizu C., Kuriyama T., Williams D. W. Association of oral yeast carriage with specific host factors and altered mouth sensation. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2008; 105: 445-451.
26. Minato H., Kinoshita E., Nakada S., et al. Thymic lymphoid hyperplasia with multilocular

- thymic cysts diagnosed before the Sjögren syndrome diagnosis. *Diagnostic Pathology*. 2015; 10:103. doi:10.1186/s13000-015-0332-y
27. Xin Y., Cai H., Li Y., Cui Y. Thymic hyperplasia associated with primary Sjogren's syndrome cured by thymectomy. *Journal of Thoracic Disease*. 2017; 9 (2): E130-E132. doi:10.21037/jtd.2017.02.24
 28. Daniels T. E. Labial salivary gland biopsy in Sjögren's syndrome: assessment as a diagnostic criterion in 362 suspected cases. *Arthritis Rheum*. 1984; 27: 147-56.
 29. Chisholm D. M., Mason D. K. Labial salivary gland biopsy in Sjögren's disease. *J Clin Pathol*. 1968; 21 (5): 656-60.
 30. Vitali C., Bombardieri S., Jonsson R., 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: 554-558.
 31. Daniels T. E., Cox D., Shiboski C. H., et al. Associations between salivary gland histopathologic diagnoses and phenotypic features of Sjögren's syndrome among 1,726 registry participants. *Arthritis & Rheumatism*. 2011; 63: 2021-2030.
 32. Silvestre F. J., Miralles L., Martínez V. Tratamiento de la boca seca: puesta al día. *Med Oral*. 2004; 9: 273-279.
 33. Guggenheimier J., Moore P. Xerostomia: etiology, recognition and treatment. *J Am Dent Assoc*. 2003; 134:61-9.
 34. Van der Putten G. J., Brand H. S., Schols JMGA, de Baat C. The diagnostic suitability of a xerostomia questionnaire and the association between xerostomia, hyposalivation and medication use in a group of nursing home residents. *Clin Oral Invest*. 2011; 15: 185-192.
 35. López-Jornet M. P., García-Teresa G., Viñas M., Vinuesa T. Clinical and antimicrobial evaluation of a mouthwash and toothpaste for xerostomia: A randomized, double-blind, crossover study. *Journal of Dentistry*. 2011; 39: 757-63. doi: 10.1016/j.jdent.2011.08.007
 36. Cassolato S. F., Turnbull R. S. Xerostomia: clinical aspects and treatment. *Gerodontology*. 2003; 20: 64-77.
 37. Kamaguchi M., Iwata H., Ujiie I., Ujiie H., Sato J., Kitagawa Y and Shimizu H. Direct Immunofluorescence Using Non-Lesional Buccal Mucosa in Mucous Membrane Pemphigoid. *Front. Med*. 2018; 5:20. doi: 10.3389/fmed.2018.00020
 38. McCluskey P., Chang J. H., Singh R., Wakefield D. Methotrexate therapy for ocular cicatricial pemphigoid. *Ophthalmology*. 2004; 111 (4): 796-801. doi.org/10.1016/j.opthta.2003.07.010
 39. Theander E., Vasaitis L., Baecklund E., et al. Lymphoid organisation in labial salivary gland biopsies is a possible predictor for the development of malignant lymphoma in primary Sjogren's syndrome. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2011; 70:1363-1368.



Attribution (BY-NC) - (BY) You must give appropriate credit, provide a link to the license, and indicate if changes were made. You may do so in any reasonable manner, but not in any way that suggest the licensor endorses you or your use. (NC) You may not use the material for commercial purposes.