



الأكاديمية الجزائرية لعلوم أمراض الحساسية
Académie Algérienne d'Allergologie

Disponible en ligne sur

ASJP
Algerian Scientific Journal Platform

<https://www.asjp.cerist.dz/en/PresentationRevue/588>



ARTICLE ORIGINAL

SPECTRE EN AUTO ANTICORPS AU COURS DU SYNDROME DE GOUGEROT SJÖGREN

AUTOANTIBODY SPECTRUM DURING GOUGEROT SJÖGREN SYNDROME

Keltoum Gharbi *, **Hacene Meriche ***, **Sabiha Gadiri ***

*Service d'Immunologie, clinique Ste Thérèse, CHU Annaba, Algérie

MOTS CLÉS

Anti-SSA;
Anti-SSB;
Gougerot-Sjögren ;
xérophthalmie ;
xérostomie ;

Résumé

Introduction : Le syndrome de Gougerot-Sjögren (SGS) est une exocrinopathie auto-immune engendrant un syndrome sec essentiellement oculaire et buccale associé à un terrain dysimmunitaire marqué par la présence d'autoanticorps antinucléaires et par l'envahissement lymphocytaire des différentes glandes muqueuses de l'organisme notamment salivaire .

Méthodes : Il s'agit d'une étude rétrospective réalisée au laboratoire d'immunologie (CHU de Annaba, Algérie), ayant porté sur 25 patients suivis pour syndrome de Gougerot-Sjögren, diagnostiqués selon les critères diagnostiques de l'American Congress of Rheumatology and European League Against Rheumatism (ACR/EULAR) (2016).

Résultats : Sur les 25 patients recensés, les anticorps antinucléaires étaient positifs chez 23 cas, soit 92%. Les anticorps anti-antigènes nucléaires solubles (ENA) étaient présents chez la totalité des patients avec des anticorps anti- SSA dans 25 cas (100%) et des anticorps anti- SSB positifs dans 11 cas (44%) . L'étude de l'association des deux autoanticorps a montré que les anti-SSA et anti-SSB étaient retrouvés associés chez 11 cas soit 44% des patients.

Conclusion : Nos résultats ont confirmés l'importance de la recherche des anticorps anti -SSA et anti -SSB au cours du SGS et leur utilité comme outils de diagnostic.

© 2024 Revue Algérienne d'Allergologie et d'Immunologie Clinique. Tous droits réservés.

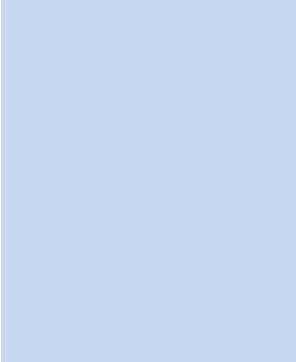
KEYWORDS

Anti-SSA;
Anti-SSB;
Gougerot-Sjögren;
xerophthalmia;
xerostomia;

Abstract

Introduction : Gougerot-Sjögren syndrome (GSS) is an autoimmune exocrinopathy causing a dry syndrome mainly ocular and oral associated with a dysimmune terrain marked by the presence of autoantibodies antinuclear cells and by lymphocyte invasion of the various mucous glands of the body especially saliva.

Methods : This is a retrospective study carried out at the immunology laboratory (Annaba University Hospital, Algeria), involving 25 patients followed for Gougerot-Sjögren syndrome, diagnosed according to the diagnostic criteria of American Congress of Rheumatology and European League Against Rheumatism (ACR/EULAR) (2016).



Results: Of the 25 patients identified, Antinuclear antibodies were positive in 23 cases, i.e. 92%. Anti-nuclear soluble antigen antibodies (ENA) were present in all patients with anti-SSA antibodies in 25 cases (100%) and antibodies anti-SSB positive in 11 cases (44%). The study of the association of the two autoantibodies showed that the anti-SSB and anti-SSA. Anti-SSB were found associated in 11 cases or 44% of patients.

Conclusion: Our results confirmed the importance of the search for anti-SSA and anti-SSB antibodies during SGS and their usefulness as tools diagnosis.

© 2024 Revue Algérienne d'Allergologie et d'Immunologie Clinique.. All rights reserved.

* Auteur correspondant :
Adresse e-mail : gharbikeltoum7@gmail.com (K. Gharbi)

Introduction :

Le syndrome de Gougerot-Sjögren (SGS) est une maladie auto-immune systémique qui affecte principalement les glandes exocrines telles que les glandes salivaires et lacrymales [1] . Il se caractérise par une infiltration de ces glandes par des lymphocytes , ce qui entraîne une altération de leur fonction telle que une sécheresse oculaire ou xérophtalmie , et une sécheresse buccale ou xérostomie. Le SGS est dit primitif lorsque la xérophtalmie et la xérostomie ne sont pas associées à une maladie systémique . Le SGS est dit secondaire lorsqu'il est associé à d'autres maladies systémiques [2]. Sur le plan épidémiologique, on observe une augmentation de la fréquence du SGS, probablement liée à une meilleure connaissance de la maladie ainsi qu'à la variabilité des critères diagnostiques [3]. Comme pour la plupart des maladies auto-immunes, l'origine du SGS reste inconnue. Sa pathogénie semble impliquer plusieurs facteurs : des prédisposition génétiques, un infiltrat lymphoplasmocytaire, l'implication des cellules épithéliales, la présence d'auto-anticorps et une possible participation virale [4]. D'un point de vue clinique, le syndrome sec typique du SGS peut-être discret, voire absent et les manifestations systémiques extra glandulaires peuvent constituer le premier motif de découverte de cette connectivité [5]. Le diagnostic repose sur un ensemble d'éléments clinique, histologique et immunologique [6]. Le SGS se caractérise par la présence fréquente d'auto-anticorps dont la valeur diagnostique est indiscutable, et dont certains témoignent de l'activité de la maladie [7]. Notre objectif est d'étudier le profil des auto-anticorps et les caractéristiques cliniques associés à cette affection auto-immune, sur 25 patients ayant un syndrome de Gougerot-Sjögren diagnostiqués selon les critères diagnostiques de l'American Congress of Rheumatology and European League Against Rheumatism (ACR/EULAR) (2016).

Matériel et méthodes :

Il s'agit d'une étude rétrospective réalisée au laboratoire d'immunologie (CHU de Annaba, Algérie), ayant porté sur 25 patients suivis pour syndrome de Gougerot-Sjögren , diagnostiqués selon les critères diagnostiques les critères diagnostiques de l'American congress of rheumatology and European league against rheumatism (ACR/EULAR) (2016). Le sex-ratio H/F était de 1 : 25, la moyenne d'âge était de 48.5 ans, avec des extrêmes allant de 34 à 74 ans. Tous les patients avaient un test de Schirmer positif et une biopsie des glandes salivaires accessoires avec un focus score ≥ 1 .

Les auto-anticorps anti-nucléaires ont été recherchés par la technique d'immunofluorescence indirecte (IFI) sur frottis de cellules HEp2 (BioSystems) et La détermination des spécificités anti-antigéniques nucléaires extractibles ou anti-ENA (anti -SSA, anti -SSB, anti- Sm) par techniques de blot (EUROLINE ANA Profile 3, EUROIMMUN) Le test du Khi-deux a été utilisé comme principal test statistique.

Résultats

Les résultats de notre étude ont montré que, selon la classification clinique communément admise, 17 cas (68%) étaient classés comme SGS primitif (SGSp) et 8 cas (32%) comme SGS secondaire (SGSs) (tableau 1).

Tableau 1. Répartition des patients en fonction du type de SGS

	Effectif	Pourcentage
SGS primitif	17	68 %
SGS secondaire	8	32%
Totale	25	100 %

Manifestations cliniques :

Sur le plan clinique, les manifestations révélatrices de la maladie dans notre série étaient polymorphes, dominées par l'existence d'un

syndrome sec oculo-buccale chez la totalité des patients de notre série , suivie par l'association du syndrome sec et des polyarthralgies inflammatoires noté chez 9 cas (36 %) (figure 1.).

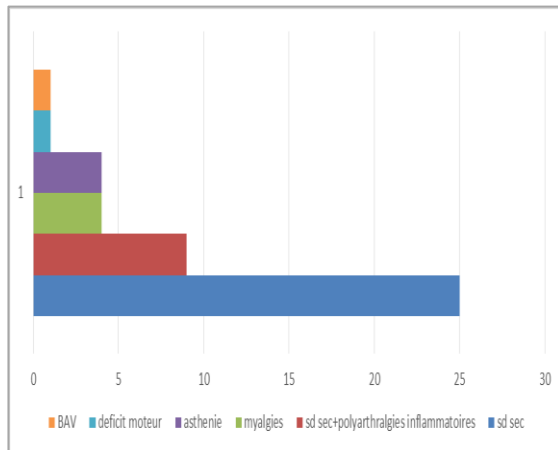


Figure 1. Répartition en fonction des manifestations cliniques révélatrices de SGS

Les manifestations glandulaires étaient omniprésentes caractérisées par des manifestations oculaires majeures type : sécheresse oculaire (xérophtalmie) et des manifestations buccales majeures type (xérostomie) qui étaient présentes chez la totalité des patients (100 %), cela n'empêche pas l'existence d'autres manifestations mineures associés oculaires telles que : œil rouge , ulcère cornéen , perforation cornéenne qui étaient présentes chez 4 cas de SGSp, 1 cas souffrait simultanément des trois anomalies oculaires, soit une fréquence de (5.8%) et buccales comme la parotidomégalie et l'ulcération buccale étaient présentes chez deux cas seulement .

Pathologies associées :

08 cas de SGSs répertoriés dans notre série , montraient l'existence de pathologies associées : L'association la plus commune notée était le SGS secondaire associé à la polyarthrite rhumatoïde, avec une prévalence de 62.5% (n=5/8) L'association entre SGS et thyroïdite auto-immune était retrouvée dans 25% des cas (n=2/8).Un SGS secondaire à une vascularite à ANCA ou à un lupus érythémateux systémique (LES) ont été observés dans 12.5% des cas (n=1/8) .La coexistence d'un SGS secondaire à une PR avec une thyroïdite auto-immune a été retrouvé pour un patient de notre série (figure 2.).

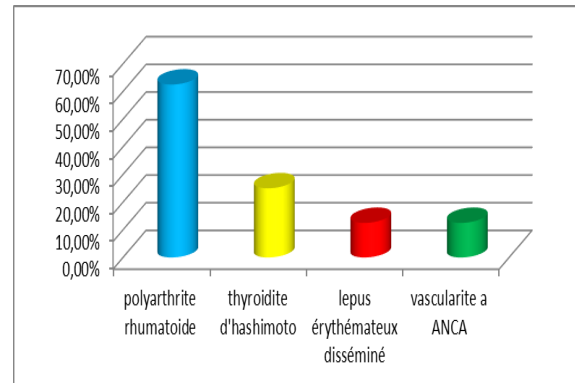


Figure 2. Prévalence des pathologies associées au cours du SGS secondaire

Autoanticorps répertoriés :

Sur le plan immunologique , 23 patients (92%) de notre série se sont avérés positifs en anticorps antinucléaires (AAN) dont 15 (60%) avaient un SGSp et 8 (32 %) avaient un SGSs (tableau 2).

Tableau 2. Fréquence des anticorps anti-nucléaires

	Effectif	Pourcentage
SGS primitif	15	60 %
SGS secondaire	8	32%
Totale	23	100 %

Prévalence des anti-SSA et anti-SSB :

Les anticorps anti-antigènes nucléaires solubles (ENA) étaient présents chez la totalité des patients soit 100%, avec une spécificité répartie comme suit : Des anticorps anti-SSA, ont été retrouvés, chez 25 patients, soit 100% des cas.11 patients, présentaient des anticorps anti-SSB soit 44% des cas (tableau 3).

Tableau 3. Fréquence anti-SSA et anti-SSB

	Anti-SSA	Anti-SSB
SGS primitif	17	6
SGS secondaire	8	5
Totale	25	11
Pourcentage	100 %	44 %

Etude des profils d'association des anti-SSA et anti-SSB :

L'étude de l'association des autoanticorps anti-SSA et anti-SSB a montré 2 types de profils : un premier profil anti-SSA & anti-SSB a été retrouvé chez 11 cas, soit une fréquence de 44% et un deuxième profil avec anti-SSA seulement a été retrouvé chez

56% des sujets, cependant on note l'absence de la détection des anticorps anti-SSB isolés (tableau 4).

Tableau 4. Fréquence anti-SSA et anti-SSB

	Anti-SSA	Anti-SSA et Anti-SSB	Anti-SSB seul
SGS primitif	11	6	0
SGS secondaire	3	5	0
Totale	14	11	0
Pourcentage	56 %	44 %	0 %

Etude du Profil d'association des sous spécificités des anti SSA :

L'association des deux spécificités antigéniques des anticorps anti-SSA a montré que les anti-SSA 60 kDa associés à l'anti-SSA 52 kDa étaient retrouvées dans 24 cas de notre série d'étude soit 96 % des cas, alors que l'existence de l'anti-SSA 60 kDa isolé a été retrouvé, seulement chez un seul cas qui présentait un SGS primitif soit 4% des sujets (tableau 5).

Tableau 5. Profil des sous spécificités des anti-SSA

	Anti-SSA 60 seul	Anti-SSA60+ anti Ro52 (TRIM21)
SGS p	1	16
SGS s	0	8
Totale	1	24
Pourcentage	4 %	96 %

Discussion

Dans notre série, l'âge moyen de survenue du SGS était de 48.5 ans, avec des extrêmes allant de 43 à 74 ans, et avec une prédominance féminine. Nos résultats rejoignent ceux rapportés par les études Marocaine (p=0.595), Tunisienne (p =0.654), Espagnole (p=0.486) et Suédoise (p=0.486) où le syndrome de Gougerot Sjögren survient surtout autour de la ménopause.

Concernant les manifestations glandulaires, les manifestations oculaires et buccales étaient omniprésentes : 25 patients (100%) ont présenté une xérophtalmie, ces résultats rejoignent ceux des séries habituelles, comme par exemple la série de Garcia et al [8] qui a rapporté que la xérophtalmie était présente chez 93% des cas (p= 0.173). Les manifestations buccales étaient présentes chez la totalité des patients (100 %) dont 17 avaient un SGSp et 8 avait un SGSs, marquées par la sécheresse

buccale (xérostomie) chez 100% des cas et la parotidomégalie chez 5.8 % des cas présentant un SGS primitif, nos résultats étaient concordant avec les données de la littérature : la série de Garcia et al. a montré que la xérostomie était présente chez 98% des cas (p=0.417) et la parotidomégalie chez 18% des cas (p=0.36) [8].

Concernant les manifestations extra-glandulaires, l'asthénie était un signe assez fréquent présent dans 17.6 % des cas de SGSp, nos résultats diffèrent de ceux de la littérature. Dans la série de Ibn yacoub et al. [9], la prévalence de l'asthénie dans le SGSp était de 87,5% (p <0.05) alors qu'elle était de 68%(p <0.05) dans la série de Giles et al [10]. La fièvre était marquée chez trois cas de SGSp avec une fréquence de 11.7%, ces résultats étaient concordant avec les données de la littérature : Dans une série de Costantino Botsios et al. [11], la fièvre était présente dans 19,1% des cas (p=0.7). Les polyarthralgies inflammatoires étaient présentes dans 36% des cas (n=9/25) soit 29.41% des cas de SGS primitif et dans 50 % des cas de SGS secondaire. Ces résultats rejoignent ceux de la littérature, dans une étude d'Ildiko et al. [12], l'atteinte articulaire était retrouvée dans 48,1% des cas de SGSp (p=0.146). Dans une étude de Yang et al. [13], l'atteinte articulaire était retrouvée dans 74,5% des cas de SGSs (p=0.210). Des arthralgies transitoires mais récidivantes peuvent être un syndrome révélateur Mais on observe souvent une véritable polyarthrite précédant ou accompagnant l'installation du syndrome sec .L'absence d'érosions et destruction osseuse constitue l'élément clé permettant d'établir la différence entre les manifestations articulaires du syndrome de Gougerot-Sjögren primitif et celles d'une polyarthrite rhumatoïde associée à un syndrome de Gougerot-Sjögren secondaire [14].

L'atteinte musculaire type myalgies était présente chez 3 patients ayant un SGSs soit 37.5%, ce résultat concorde avec ceux de la littérature : dans la série marocaine d'El Fouar et al. [9] la myalgie était présente chez 2 patients ayant un SGSs (14,28%) (p=0.3).

Pour ce qui est des anomalies immunologiques, les AAN étaient positifs dans 92 % des cas, avec une positivité de 88.23% des cas de SGSp et dans 100% des cas de SGSs. Les résultats étaient concordant avec les données de la littérature : Dans la série de Zhao et al. [15], les AAN étaient positifs dans 90% des cas de SGS primitif (p=0.683), dans celle de Martel et al. , ils étaient positifs dans 78% des cas de SGS primitif (p=0.518) [16].

Il est impératif de souligner que ce taux est en effet variable selon les séries et les méthodes utilisées. En effet les antigènes SSA-60 et RO52 et SSB ne sont que faiblement exprimés dans les noyaux des cellules de la lignée HEP-2 habituellement utilisées pour le dépistage des AAN. Il arrive

occasionnellement que des AAN soient négatifs avec cette méthode de dépistage, malgré la présence d'anticorps anti-SSA/-SSB. Les anticorps anti-SSA et anti-SSB sont des polypeptides fixés sur plusieurs épitopes antigéniques constitués de protéines et de petits acides ribonucléoprotéiques (ARN) appelés YRNA. Selon leur poids moléculaire : deux types de protéines SSA ont été identifiés : une protéine de 52 kDa (Ro 52kDa) et une autre de 60 kDa (Ro 60kDa), la protéine SSB est de 48 kDa. Le rôle physiologique de ces protéines n'est pas clairement déterminé, mais elles participent probablement à la régulation de l'activité de l'ARN polymérase III et au transit des YRNA du noyau vers le cytoplasme. Cependant ils sont reconnus pour leur très bonne spécificité et sensibilité au cours du SGS, ces anticorps donnent une fluorescence nucléaire mouchetée. Dans notre série, la fréquence des anticorps anti -SSA et des anti -SSB était respectivement de 100% et 44%, nos résultats sont concordant avec ceux retrouvés par l'étude d'Ildiko et al. ($p=0.1$)[12] qui a rapporté que les anticorps anti-SSA étaient positifs dans 76,9% des cas de SGS, et celle de Martel et al. ($p=0.96$)[16] avait objectivée que les anticorps anti-SSB étaient positifs dans 31% des cas de SGS. L'étude de l'association des deux autoanticorps anti SSA et anti SSB a donné le profil suivant : l'association des anti-SSA et anti-SSB a été retrouvée chez 11 cas, soit 44% des cas de SGS secondaire. Cependant on note l'absence de la détection des anticorps anti-SSB seuls chez les cas de notre étude. Nos résultats étaient en accord avec les observations menées par l'étude de Baer et al. qui rapporte dans une cohorte comportant 3514 cas de SGS que 63% des cas étaient positifs pour les anti-SSA/SSB, 35% des cas étaient positifs pour les SSA isolément et 2% étaient positifs isolément pour les anti-SSB.[17]

Enfin, les résultats de l'étude des associations anti-SSA, anti-SSB sont importants en terme pratique, car en cas de présence d'anticorps d'anti-SSB positifs sans anti-SSA, il n'est donc pas possible de retenir le diagnostic de syndrome de Sjögren sans réalisation d'une biopsie des glandes salivaires accessoires.

L'étude des sous spécificités des anticorps anti-SSA a montré que l'association anti-RO52 et 60 était retrouvée chez 96 % des cas, cette association est cependant fréquente chez les patients atteints de SGS, nos résultats sont concordant avec ceux de la littérature l'étude française de Bahun-Riedinger et al. a rapporté une fréquence de 63% de cette association au cours du SGS ($p=0.7$)[18].

Comme nous avons eu l'occasion de le noter plus haut, les anticorps anti-SSA sont présents selon des fréquences variables en fonction des différentes études et des techniques employées mais constituent des autoanticorps relativement

fréquents dans le SGS, le lupus, et diverses connectivites. L'ensemble des anticorps anti antigènes solubles retrouvés sont le plus souvent associés au SGS primitif. Ils ne sont en aucun cas des marqueurs spécifiques ou diagnostiques de la maladie, ces derniers peuvent cependant être associés à d'autres maladies auto-immunes rencontrés au cours du SGS secondaire.

L'analyse individuelle des 8 cas de SGSs sur un total de 25 sérums analysés montre l'existence de pathologies associées. L'association la plus commune notée était le SGS secondaire à la polyarthrite rhumatoïde (PR), on note une prévalence de 62.5% ($n=5/8$) , nos résultats sont concordant avec les données de la littérature. Dans une étude de Tsuboi et al. [2], la PR était retrouvée dans 38,7% des cas ($n=333/861$) de SGSs. ($p=0.273$) L'association entre SGS et thyroïdite auto-immune était retrouvée dans 25% des cas ($n=2/8$), ces résultats rejoignent ceux des séries de la littérature, selon une étude transversale cas-témoins de Garcia et al. [8], ces résultats sont concordant avec les données de la littérature ($p=0.717$). Une pathologie thyroïdienne qu'elle soit auto-immune ou non se voit chez environ 36% des patients avec SGS secondaire. Un SGS secondaire à une vascularite à ANCA a été retrouvé dans 12.5% des cas ($n=1/8$). Un SGS secondaire à un lupus érythémateux disséminé (LED) était noté dans 12.5% des cas ($n=1/8$), ces résultats sont concordant avec les données de la littérature : l'étude de Alarcon Segovia et al. [19] rapporte une fréquence de 43% du syndrome sec associé au lupus ($p=0.465$). Dans l'étude de Tsuboi et al. [2], le lupus était retrouvé dans 22,2% des cas ($n=191/861$) ($p=0.443$), dans celle de Hernandez et al. [20], le lupus était retrouvé dans 26% des cas ($n=19/73$) ($p=0.672$).

Conclusion

L'analyse des résultats de cette étude, nous a permis de montrer l'importance des marqueurs immunologiques dans le diagnostic du syndrome de Gougerot Sjögren. Toutefois, il est important de rappeler que vu la faible incidence de cette maladie, et son hétérogénéité sur le plan clinique, il est difficile parfois d'établir un diagnostic sans avoir recours aux anticorps spécifiques à cette pathologie.

Déclaration d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêt.

Références bibliographiques

1. Tim B, Virgil A.S.H, Dalm P. Martin V, Paul L.A. Reviewing primary Sjögren's syndrome :

- beyond the dryness-From pathophysiology to diagnosis and treatment. *International Journal of Medical Sciences* 2017 ; 14 : 191-200.
2. Hiroto T, Hiromitsu A, Chinatsu T, Shinya H, Chihiro H, Masahiro Y. Primary and secondary surveys on epidemiology of Sjögren's syndrome in Japan. *Mod Rheumatol*, 2014 ; 24 : 464-470.
3. Ruchika P, Anupama S. The epidemiology of Sjögren's syndrome. *Clinical Epidemiology* 2014 ; 24 : 247-255.
4. Maria M, Malgorzata P, Brygida K, Katarzyna S. Sjogren's syndrome : still not fully understood disease. *Rheumatol Int* 2014.
5. Daniels TE, Fox PC. Salivary and oral components of Sjögren's syndrome. *Rheum. Dis. Clin. North Am.* août 1992 ; 18 (3) : 571-589.
6. José G, Encarnación S, Pía L, Ma F Pina, Andrés C, Andrés N, Alfonso P, Carlos M, Luis F, Carmelo T, Ana C, Juan R, Yolanda R. Évaluation diagnostique et critères de classification du syndrome de Sjögren. *Revue du Rhumatisme* 76 (2009) 48-54.
7. Skopouli FN, Moutsopoulos HM. Autoimmune epitheliitis : Sjögren's syndrome. *Clin. Exp. Rheumatol.* déc 1994 ; 12 Suppl 11 : S 9-11.
8. Garcia-Carrasco M, Ramos-Casals M, Rosas J, Pallaré L, Calvo-Alen J, Cervera R, et al. Primary Sjögren's syndrome : clinical and immunologic disease patterns in a cohort of 400 patients. *Medicine*. 2002 ; 81 : 270-80
9. Ibn Yacoub, S Rostom, A Laatiris, N Hajjaj-Hassouni. Primary Sjögren's syndrome in Moroccan patients : characteristics, fatigue and quality of life. *Rheumatol Int.* (2012) 32 : 2637-2643.
10. Giles I, Isenberg D. Fatigue in primary Sjögren's syndrome : is there a link with the fibromyalgia syndrome. *Ann Rheum Dis* (2000) 59 (11) : 875-878.
11. Botsios C, Furlan A, Ostuni P, Sfriso P, Andretta M , Ometto F et al. 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*. 2011 ; 78 : 171-174.
12. Ildiko F, Antonia S, Gabor P, and Margit Z. Clinical Course, Prognosis, and Cause of Death in Primary Sjögren's Syndrome. *Journal of Immunology Research* .Volume 2014, Article ID 647507
13. Yunjiao Y,Zhengfu L, Li WANGand F ZHANG. The clinical and laboratory characteristics of Sjogren's syndrome that progresses to systemic lupus erythematosus: a retrospective case-control study. *International Journal of Rheumatic Diseases* 2013 ; 16 : 173-177.
14. TsAMPOULAS CG, SKOPOULI FN, SARTORIS DJ et coll. Hand radiological changes in patients with primary and secondary Sjogren's syndrome *Scand J. Rheumatol*, 1986, 15 : 333-339
15. Horvath I F, Szanto A, Papp G, Zeher M. Clinical Course,Prognosis, and Cause of Death in Primary Sjögren's Syndrome. *Journal of Immunology Research* .2014, Article ID 647507
16. Martel C, Gondran G, Launay D, Lalloué F, Palat S, Lambert M et al. Active Immunological Profile Is Associated with Systemic Sjögren's Syndrome. *J ClinImmunol*. 2011 ; 31 : 840-847.
17. Baer AN et coll. *Ann Rheum Dis*. 2015 Mar 3. Doi 10.1136/annrheumdis-2014206683.
18. Tan EM, Smolen JS, Mcdougal JS, Butcher BT, Conn D, Dawkins R, et al. A critical evaluation of enzyme immunoassays for detection of antinuclear autoantibodies of defined specificities. *Arthritis Rheum* 1999 ; 42 : 455-64.
19. ALARCON-SEGOVIA D, ALARCON-RIQUELME ME, CARDIEL MH et al. Familial aggregation of systemic lupus erythematosus, theumatoid arthritis, and other autoimmune diseases in Lupus patients from the GLADEL cohort. *ArthritisRheum*. 2005 ; 52 : 1138-1147.
20. Gabriela HM, Carmen AC and Jorge S. Reflections in the assessment of secondary Sjogren's syndrome. *Rheumatology* 2011 ; 50 : 1519-1521.