

Compromiso pulmonar intersticial en el síndrome de Sjögren. Análisis del grupo GESSAR

Sofía D. Velez¹, Federico Zazzetti¹, Laura S. Galván¹, Alberto Gallacher¹, Maite M. Mayer¹, Mariano A. Rivero¹, Andrea S. Gómez¹, Marina C. Khoury², Damián E. Duarte Noé¹, Beatriz Busamia³, Francisco Caeiro³, Laura Encinas³, Paula Pucci³, Cristina Amitrano³, Cecilia Asnal³, Alejandro Nitsche³, Lida Santiago³, Natalia Tamborenea³, Gabriela Salvatierra³, Silvia Papisidero³, Marina Gauna³, Marina Oliver³, Laura Raiti³, Anastasia Secco³, Hugo A. Laborde¹, Oscar Rillo³, Antonio Catalán Pellet³, Juan Carlos Barreira¹.

RESUMEN

Objetivo. Describir la frecuencia del compromiso pulmonar intersticial en pacientes con síndrome de Sjögren (SS) incluidos en la base GESSAR (Grupo argentino para el Estudio del SS de la Sociedad Argentina de Reumatología) y evaluar las características clínicas y serológicas relacionadas.

Pacientes y métodos. Estudio descriptivo, de casos y controles sobre 374 pacientes con SS incluidos en la base de datos GESSAR. Se consideró compromiso pulmonar intersticial al establecido por tomografía axial computarizada de alta resolución según la clasificación del Consenso Americano-Europeo para enfermedades intersticiales. Se registraron datos demográficos, manifestaciones clínicas, hallazgos de laboratorio, estudios complementarios, exámenes funcionales respiratorios (espirometría + DLCO) y biopsias de glándula salival menor. **Resultados.** De los 374 pacientes con SS analizados, la frecuencia del compromiso pulmonar intersticial fue del 6,41% (24/374). El 75% tenía NSIP (neumonía intersticial inespecífica), el 20,2% UIP (neumonía intersticial usual) y el 4,8% COP (neumonía en organización criptogénica). Al analizar el examen funcional respiratorio presentaban disminución del VEF1 (volumen espiratorio forzado en 1 segundo) por debajo del rango normal el 58,3% y de la CVF (capacidad vital forzada) el 54,1%. Los pacientes con compromiso pulmonar intersticial presentaron sialoadenitis recurrente, púrpura palpable, fenómeno de Raynaud, artritis de sialoadenitis recurrente, púrpura palpable, fenómeno de Raynaud, artritis no erosiva, hipergammaglobulinemia policlonal, hipocomplementemia a predominio de la fracción C4, leucopenia y crioglobulinemia. En el análisis de casos y controles los pacientes con compromiso pulmonar intersticial presentaron significativamente glomerulonefritis. Este grupo presentó, además, mayor frecuencia de acidosis tubular renal, urticaria vasculítica, cirrosis biliar primaria, hipergammaglobulinemia policlonal, positividad para Ac anti-Ro/SSA y leucopenia.

Conclusión. La frecuencia de compromiso pulmonar intersticial fue llamativamente baja en este estudio. El patrón NSIP fue el más frecuentemente hallado y la repercusión funcional poco relevante. Llamativamente, no se hallaron casos de LIP (neumonía intersticial linfocítica), característica del SS. El compromiso intersticial se asoció significativamente a compromiso renal glomerular, pero no se asoció a otros factores vinculados a dicho compromiso descriptos en otras series. Aunque la frecuencia de la afección pulmonar intersticial hallada en nuestro estudio fue baja, sugerimos su búsqueda en aquellos pacientes que presentan factores de mal pronóstico asociados al SS.

Palabras clave: síndrome de Sjögren, pulmón, intersticio.

ABSTRACT

Objective. To describe the frequency of interstitial lung diseases (ILD) in patients with pSS using the Argentinean Group of Study for Sjögren Syndrome (GESSAR) database and to identify the associated clinical and laboratory features of the disease.

Methods and Materials. GESSAR database included 374 patients who fulfilled the 2002 criteria for pSS. The diagnosis of ILD was based on High Resolution Chest Computed Tomography (CT) according to the American-European Consensus for ILD.

Demographic data, laboratory findings, pulmonary function tests and other pSS features like minor salivary gland biopsies were registered. A control/case analysis was performed including patients with ILD (cases) and without ILD (controls) with a 4:1 ratio.

Results. We analyzed 374 patients with pSS. The frequency of ILD found was 6.41%.

Patients with ILD more frequently showed recurrent sialoadenitis, purpura, Raynaud's, non-erosive arthritis, polyclonal hypergammaglobulinemia, hypocomplementemia, leucopenia, cryoglobulinemia, primary biliary cholangitis, anti-Ro/SSA, urticarial vasculitis and glomerulonephritis. After case/control comparison was performed, only glomerulonephritis reached statistical significance.

Discussion. Although the frequency of ILD was characteristically low in our cohort, NSIP was the most frequent. We didn't find cases of LIP in our database. A significant correlation was found between those patients with ILD and glomerulonephritis. The limited information found on the charts review didn't allow a smoking status analysis. Another limitation of this study is the lack of an assessment algorithm of pulmonary manifestations for pSS, conditioning an underdiagnosis of this involvement. Due to its association with poor prognostic factors, patients with pSS should always be carefully assessed in order to detect ILD.

Keywords: Sjögren syndrome, lung, interstitial.

Fronteras en Medicina 2015;10(3):95-100

1. Servicio de Reumatología, Hospital Británico de Buenos Aires.
2. Sección Estadística, Departamento de Docencia e Investigación. Hospital Británico de Buenos Aires,
3. Grupo GESSAR.

Correspondencia: Sofía D. Velez | Hospital Británico, Perdriel 74, (1280) CABA, Rep. Argentina | Tel 5411 43096400 - Fax 5411 43043393 | sof_vel@hotmail.com

Los autores no declaran conflictos de intereses.

Recibido: 04/05/2015 | Aceptado: 15/07/2015

El síndrome de Sjögren (SS) es una patología de tipo autoinmune que se caracteriza por la disfunción de las glándulas salivales y lacrimales¹. Es una enfermedad multisistémica que puede presentar compromiso extraglandular afectando órganos tales como riñón, sistema nervioso y pulmón, entre otros². Esta afección puede manifestarse de diversas maneras. Los compromisos oral y ocular los más frecuentes, y junto con los anticuerpos característicos y la biopsia de glándula salival menor definen los criterios de clasificación^{3,4}. Según las diferentes series, se han propuesto múltiples criterios

desde la década del 60⁵⁻¹², los cuales fueron revisados por los colegios americano y europeo en el año 2012¹³. Aunque la biopsia de glándula salival menor forma parte de los criterios de clasificación, sólo se realiza en algunos pacientes ya que puede asociarse a cierta morbilidad, como hipoestesia en el sitio de intervención, en un bajo porcentaje de pacientes³.

El diagnóstico de esta patología y su clasificación son esenciales para los estudios epidemiológicos y la correcta evaluación de los pacientes que la padecen. El SS presenta una incidencia variable de 3,9-5,3 casos por 10⁵ habitantes (0,5 en varones y 10,5 en mujeres)¹⁴⁻¹⁶ y su prevalencia estimada varía de 0,2 a 33 casos por 1000 habitantes, reflejando las diferencias metodológicas en los diferentes estudios^{15,17-24}.

La combinación de factores ambientales, genéticos y hormonales llevan a la desregulación del epitelio glandular, infiltración celular mononuclear con posterior proliferación y activación linfocítica, que refleja una respuesta autoinmune humoral aberrante, hiperactividad de las células B y producción de autoanticuerpos^{25,26}. Aunque el proceso subyacente a la respuesta inmune del SS no se encuentra enteramente dilucidado, se ha podido establecer la interacción de células epiteliales, endoteliales y dendríticas de las glándulas salivales con infiltrados de células linfocíticas que contribuyen a perpetuar la enfermedad²⁷. Esta hiperactividad de las células B se manifiesta como hipergammaglobulinemia, autoanticuerpos circulantes y/o inmunocomplejos, cambios en la distribución periférica de las células B y formación de estructuras de tipo centros germinales dentro de los tejidos inflamados con el consecuente aumento del riesgo de desarrollar linfomas B^{27,28}.

Tradicionalmente se ha observado un aumento de la mortalidad en los pacientes con SS en comparación con la población general, principalmente por el desarrollo de linfoma B y afección extraglandular severa como enfermedad pulmonar intersticial, falla renal y vasculitis crioglobulinémica, pero en la actualidad se están estudiando otras causas involucradas como infecciones y enfermedad cardiovascular²⁹.

La frecuencia del compromiso pulmonar intersticial ha sido descrita tempranamente desde los años 60 y varía en un rango de 9 a 75% dependiendo de los criterios de inclusión de cada estudio³⁰⁻³². La infiltración linfocítica de la laringe, tráquea y glándulas bronquiales exocrinas es similar a la observada en las glándulas salivales y laringeales de los pacientes con SS. La principal anomalía histopatológica está dada por la infiltración de linfocitos T CD4, que culmina con la obstrucción final de la pequeña vía aérea³³.

En el SS, la enfermedad pulmonar intersticial (EPI) en algunos casos precede al diagnóstico de la enfermedad del tejido conectivo^{34,35}. Algunas series muestran la asociación de la EPI a diferentes manifestaciones extra-

glandulares propias de esta patología³⁶ y alteraciones de laboratorio tales como factor reumatoideo (FR), anti-Ro/SSA, anti-La/SSB y linfopenia³⁷.

Los patrones histopatológicos de EPI en el SS evidenciados por biopsia incluyen, en orden de frecuencia, la neumonía intersticial no específica (NSIP), seguida por la neumonía intersticial usual (UIP), la neumonía intersticial linfocítica (LIP) y la neumonía en organización criptogénica (COP)³⁸⁻⁴².

Objetivo

Nuestro objetivo fue describir la frecuencia del compromiso pulmonar intersticial en pacientes con SSp incluidos en la base de datos del Grupo Argentino para el estudio del SS de la Sociedad Argentina de Reumatología (GESSAR) y evaluar las características clínicas y serológicas relacionadas.

Pacientes y métodos

Selección de pacientes

Estudio retrospectivo de casos y controles del que participaron pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de SS clasificados de acuerdo con el Grupo de Consenso Americano-Europeo de 2002 (GCAE) para síndrome de Sjögren incluidos en la base de datos GESSAR¹². De los 374 pacientes que ingresaron al estudio 95% eran de género femenino. La edad de inclusión fue 55,67 años (rango: 25-83) y la edad al diagnóstico 51,07 años (rango: 21-80). Se consideraron como casos a aquellos pacientes con historia previa de compromiso pulmonar intersticial definido por manifestaciones clínicas incluyendo tos y disnea no explicada por otras causas, examen funcional respiratorio compatible y tomografía axial computada de alta resolución (TACAR) según la clasificación del Consenso Americano-Europeo para enfermedades intersticiales⁴². Se hallaron 24 pacientes con compromiso pulmonar intersticial (6,41%). Se excluyeron los pacientes con otra enfermedad del tejido conectivo como artritis reumatoidea (AR), lupus eritematoso sistémico (LES), miopatías inflamatorias idiopáticas (MII), esclerosis sistémica (ES) y enfermedad mixta del tejido conectivo (EMTC). También fueron excluidos aquellos pacientes con enfermedad linfoproliferativa preexistente, sarcoidosis, irradiación previa e infección por virus de inmunodeficiencia (VIH) o virus de la hepatitis C (VHC).

Controles

Se consideró como controles a aquellos pacientes con SS que no presentaban compromiso pulmonar intersticial incluidos en la base de datos GESSAR y se seleccionaron de manera aleatoria en una relación 4:1. Se incluyeron 95 pacientes en este grupo con similares características en relación a edad, género y tiempo de evolución.

Test de función pulmonar y tomografía axial computarizada

A partir de la revisión de historias clínicas se registraron datos demográficos, manifestaciones clínicas, hallazgos de laboratorio, estudios complementarios, exámenes funcionales respiratorios (EFR) y biopsias de glándula salival menor.

El EFR incluyó una espirometría con capacidad vital (CV), capacidad pulmonar total (CPT), volumen espiratorio forzado en el 1^{er} segundo (VEF1), volumen residual (VR), relación VEF1/FVC, VR/CPT y capacidad de difusión de monóxido de carbono (DLCO). La DLCO se realizó por la técnica estándar de medición, el VEF1 y la FVC se evaluaron antes y después de la prueba con broncodilatadores. Las variables se expresaron como valores absolutos y porcentajes de los valores esperados.

Se consignaron los datos de la TACAR de tórax y se tuvieron en cuenta el patrón reticular en vidrio esmerilado, imagen en “panal de abeja”, tractos fibróticos, bronquiectasias, enfisema, quistes pulmonares y signos de atrapamiento aéreo con el fin de clasificar a estos pacientes como NSIP, UIP, LIP y COP.

Datos clínicos y de laboratorio

Manifestaciones clínicas. Se consideró compromiso renal evaluado por biopsia a la afección glomerular o glomerulonefritis (GN) de cualquier tipo histológico, o nefritis intersticial (NI); y de acuerdo a las manifestaciones clínicas, a la acidosis tubular renal (ATR). La cirrosis biliar primaria (CBP) se diagnosticó de acuerdo al perfil clínico y serológico específico⁴³. La biopsia labial de glándula salival menor se consideró positiva con un *score* mayor o igual a un foco (*focus score* ≥ 1) de 50 linfocitos en 4 mm². Se registraron manifestaciones debidas al SS, entre ellas: presencia de artritis (definida como sinovitis no erosiva constatada por un médico); fenómeno de Raynaud (definido como la presencia de cambios en la coloración en lechos vasculares distales caracterizado por palidez y/o cianosis más eritema); vasculitis cutánea (confirmada por biopsia de piel en todos los casos); xerotráquea (definida como tos seca de al menos 3 meses de evolución); gastritis crónica atrófica o colitis linfocítica (evaluadas por biopsia mediante videoendoscopia digestiva); xerovagina (caracterizada por sequedad de mucosa vaginal o dispareunia evaluada por un ginecólogo); cistitis intersticial (evaluada por cistoscopia); compromiso orgánico del SNC (evaluado mediante RMN de cerebro con angiorresonancia) y periférico (evaluado mediante electromiografía, umbrales sensitivos y potenciales evocados somato-sensitivos). Se registraron además datos clínicos asociados pero no directamente debidos al SS, como compromiso psiquiátrico, deterioro cognitivo y endocrinopatías.

Pruebas de laboratorio. Los reactantes de fase aguda se evaluaron mediante los niveles de proteína C reactiva (PCR) y volumen de sedimentación globular (VSG). La medición de FR por nefelometría se consideró positivo a un valor mayor a 12 UI/ml, Ac antinucleares (ANA) positivos a un título mayor a 320 detectado por inmunofluorescencia indirecta utilizando células HEp-2, Ac anti-Ro/SS-A y Ac anti-La/SS-B por ELISA con un valor de corte positivo mayor a 12 UI/ml. La detección de crioglobulinas séricas fue realizada por criocrito. Se determinó la presencia de paraproteínas por inmunoelectroforesis, y los niveles de las fracciones C3 y C4 de complemento se determinaron por nefelometría. La detección de virus de la hepatitis B (VHB) y VHC se realizó por ELISA.

Análisis estadístico

Debido a la baja frecuencia, para comparar grupos se incluyó a todos los pacientes con EIP (casos) y se seleccionó una muestra aleatoria de pacientes sin dicha afección (controles) con una relación 4:1. Para comparar grupos se utilizó la prueba de Mann-Whitney para variables numéricas y pruebas de chi cuadrado o de *test* de Fisher para variables categóricas, según correspondiera. Se consideró un valor de $p < 0,05$ para indicar significancia estadística. El análisis estadístico se realizó mediante el programa *Intercooled STATA10.*

El registro de datos siguió los procedimientos recomendados por el comité de revisión institucional del Hospital Británico de Buenos Aires.

Resultados

Test de función pulmonar y tomografía axial computarizada

De los 374 pacientes con SS analizados, el 94,66% (354/374) eran de género femenino. En este grupo la edad de inclusión fue 55,67 años (rango: 25-83) y la edad al diagnóstico 51,07 (rango: 21-80). La frecuencia del EIP fue del 6,41% (24/374). En este grupo la edad de inclusión fue de 61,91 años (rango: 51-72) y la edad al diagnóstico 52,2 (rango: 34-69). Cuando se evaluó el tipo de compromiso pulmonar intersticial, el 75% (18/24) de los pacientes tenía NSIP, el 20,2% (5/24) UIP y el 4,8% (1/24) COP.

Se realizó TACAR de tórax a todos los pacientes con sospecha de compromiso pulmonar intersticial y el patrón más frecuentemente hallado fue la imagen en vidrio esmerilado, seguido del compromiso tipo “panal de abeja” y luego mixto (vidrio esmerilado más panal de abeja), 79,16% (19/24), 12,5% (3/24) y 8,33% (2/24), respectivamente.

Al analizar el examen funcional respiratorio, presentaban disminución del VEF1 por debajo del rango normal el 58,3% (14/24) y de la CVF el 54,1% (13/24). Se realizó DLCO en el 66,6% (16/24), con una me-

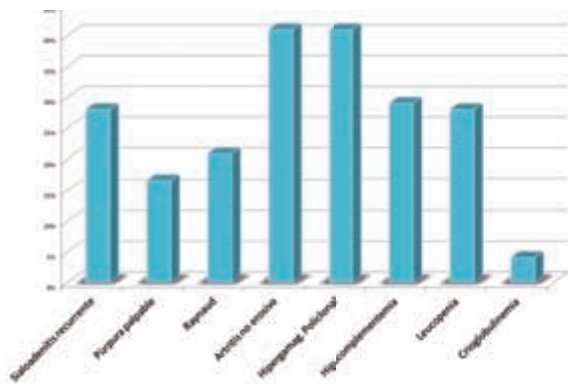


Gráfico 1. Pacientes con SSp y compromiso pulmonar intersticial.

dia de 64,6 % (rango: 33-98) y DLCO/VA (volumen alveolar) 80,2% (rango: 33-116). En el resto de los parámetros valorados no se encontraron diferencias representativas.

Manifestaciones clínicas y de laboratorio

Los pacientes con compromiso pulmonar intersticial presentaron: sialoadenitis recurrente, 28% (6/24); púrpura palpable, 16,6% (4/24); fenómeno de Raynaud, 20,8% (5/24); artritis no erosiva, 41% (10/24); hipergammaglobulinemia policlonal, 41% (10/24); hipocomplementemia a predominio de la fracción C4, 29% (7/24); leucopenia, 28% (6/24), y crioglobulinemia 4,1% (1/24) (**Gráfico 1**).

Análisis de casos y controles

Al realizar el análisis de grupos (24 casos *vs.* 95 controles), los pacientes con EIP presentaron de manera estadísticamente significativa compromiso renal glomerular (GN) ($p=0,042$). Este grupo se caracterizó además por presentar mayor frecuencia de acidosis tubular renal (9,52% *vs.* 1,3%; $p=0,11$), urticaria vasculítica (4,7% *vs.* 2,4%; $p=0,5$), CBP (4,5% *vs.* 2,44%; $p=0,5$), hipergammaglobulinemia policlonal (41% *vs.* 33%; $p=0,2$), mayor frecuencia de positividad para Ac anti-Ro/SSA (80% *vs.* 66%; $p=0,1$) y leucopenia (21% *vs.* 12%; $p=0,4$), aunque ninguna de las variables alcanzó significancia estadística (**Tabla 1**).

Discusión

En este estudio la frecuencia de EIP en los pacientes con SS fue llamativamente baja en relación a otras series reportadas. La EPI se caracteriza por el compromiso del epitelio alveolar, del endotelio capilar pulmonar, de la membrana basal y del tejido perilinfático y perivascular⁴⁴. En el SS, la forma históricamente predominante de EPI fue la LIP. En una serie de casos, Parambil et al.⁴⁵ hallaron solo el 17% de pacientes con SS y diagnóstico histológico de LIP. Al revisar otros estudios se encuentra en la mino-

Tabla 1. Análisis de los pacientes con SSp con enfermedad pulmonar intersticial en comparación con un grupo control sin dicha afección.

| | Casos (n=24) | Controles (n=95) | P |
|-----------------------------------|--------------|------------------|-------|
| Glomerulonefritis | 4,76% (1/24) | 0% (0/95) | 0,042 |
| Acidosis tubular renal | 9,52% (2/24) | 1,3% (1/95) | 0,11 |
| Urticaria vasculítica | 4,7% (1/24) | 2,4% (2/95) | 0,5 |
| Cirrosis biliar primaria | 4,5% (1/24) | 2,4% (2/95) | 0,5 |
| Hipergammaglobulinemia policlonal | 41% (9/24) | 33% (25/95) | 0,2 |
| Anti-Ro/SSA | 80% (16/24) | 66% (51/95) | 0,1 |
| Leucopenia | 21% (4/24) | 12% (10/95) | 0,4 |

ría de los casos, y la forma histológica más frecuentemente reportada es la NSIP con una prevalencia que va del 28% al 61% según los criterios de inclusión de cada estudio⁴⁵⁻⁴⁷. En la NSIP las características evaluadas por TACAR incluyen el patrón en vidrio esmerilado basal y subpleural en casi el 75% de los casos⁴⁸. El compromiso reticular, con o sin bronquiectasias por tracción, aparece comúnmente en correlación con la fibrosis observada a nivel histopatológico; el patrón en “panal de abeja” es raro en la NSIP. El pronóstico de esta afección es bueno dependiendo de la presencia o ausencia de fibrosis pulmonar⁴⁷. En cambio, en la UIP, histopatológicamente se evidencian zonas con abundante fibrosis que alternan con áreas de pulmón normal. La prevalencia de la UIP en el SS está reportada en un 17%⁴⁵. Los pacientes pueden encontrarse asintomáticos en los estadios iniciales de la enfermedad y evolucionar con disnea progresiva y tos seca; a nivel tomográfico se evidencian zonas en “panal de abeja” que corresponden con zonas bibasales de fibrosis, características de este tipo de afección⁴⁹. De todos los subtipos de compromiso intersticial asociados a las diferentes enfermedades del tejido conectivo, la UIP es la que peor pronóstico presenta debido a su alta mortalidad⁴⁵. Por su parte, la COP es una entidad clinicopatológica rara, caracterizada por la consolidación periférica del parénquima pulmonar con áreas de broncograma aéreo que alternan con un patrón en vidrio esmerilado^{47,50}. Clínicamente los pacientes presentan un cuadro de disnea progresiva, registros de fiebre baja intermitente, síntomas constitucionales e infiltrados pulmonares que no responden a la antibioticoterapia⁵¹.

En una serie de casos, Katzenstein et al.⁴⁸, no hallaron asociación con la mortalidad en los pacientes con biopsias que mostraban inflamación pura sin fibrosis, pero esta aumentaba al 11% en aquellos con EPI y fibrosis pulmonar asociada. En otro estudio de casos y controles, se evidenció el aumento de mortalidad en los pacientes con SS y EIP con relación a aquellos que no lo padecen. Asimismo, mostraron la reducción de la supervivencia a 5 años del 96% *vs.* 88% de aquellos mayores de 50 años de edad con esta afección⁵².

En nuestro estudio, el patrón NSIP fue el más frecuentemente hallado, seguido por la UIP y solo un paciente presentó COP; llamativamente, no se hallaron casos de LIP, característica del SS.

Las pruebas de función pulmonar en esta patología revelan alteraciones en la DLCO, CVF y VEF1 que indican un patrón restrictivo propio de la EIP^{53,54}, aunque hay que tener en cuenta que pueden estar alteradas por condiciones extrapulmonares tales como la obesidad⁵⁵ y enfermedades neuromusculares⁵⁶. En nuestro grupo de pacientes, al evaluar el examen funcional respiratorio, la repercusión fue poco relevante. Al ser un estudio retrospectivo, el antecedente de tabaquismo estuvo consignado, pero la falta del dato fehaciente resulta una limitante del análisis, así como la dificultad de acceso en nuestro medio para realizar los estudios respiratorios funcionales con DLCO.

Identificar factores predictores de EIP sería una herramienta útil para el diagnóstico temprano de dicha afección. En un estudio realizado en Turquía se evidencia mayor frecuencia de hipergammaglobulinemia policlonal, linfopenia, positividad para FR, Ac anti Ro/SSA y Ac anti La/SSB, aunque no de manera significativa⁵⁷. En otra serie se halló asociación significativa de los pacientes con SS y EIP con linfopenia y positividad para

Ac anti La/SSB en comparación con aquellos que no lo tienen⁵¹. En este mismo estudio, se halló una tendencia hacia relación con la positividad con Ac anti Ro/SSA, pero no de manera significativa. El rol específico de estos anticuerpos y cómo están implicados en la patogénesis de la EPI asociada a SS se encuentra aún por determinar⁵⁷.

En nuestro grupo de pacientes con SS y EIP se evidenció una asociación significativa con el compromiso renal glomerular; sin embargo, no se relacionó a otros factores vinculados a dicho compromiso descritos en otras series. La ausencia de pacientes con LIP en nuestra serie es intrigante y podría ser debida a factores genéticos, ambientales o el número relativamente pequeño de la muestra.

En conclusión, la frecuencia de EIP en nuestra serie de pacientes con SS fue baja en relación con lo descrito previamente por otros autores. Dada la baja frecuencia de la afección pulmonar intersticial hallada, sugerimos su estudio en aquellos pacientes que presenten factores de mal pronóstico asociados al SS. La asociación significativa con el compromiso renal glomerular determina la necesidad de un diagnóstico y tratamiento precoz debido a la mortalidad que esta afección determina.

Bibliografía

1. Shiboski SC, Shiboski CH, 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: 475-87.
2. Zazzetti F, Rivero MA, Duarte Noé DE, et al. Frecuencia de manifestaciones sistémicas en pacientes con síndrome de Sjogren primario en Argentina. *Reumatol Clin* 2010; 6: 299-302.
3. Van Stein-Callenfels D, Tan J, Bloemena E, et al. The role of a labial salivary gland biopsy in the diagnostic procedure for Sjögren's syndrome; a study of 94 cases. *Med. Oral Patol Oral Cir Bucal* 2014; 19: e372-6.
4. Carubbi F, Alunno A, Cipriani P, et al. Is minor salivary gland biopsy more than a diagnostic tool in primary Sjögren's syndrome? Association between clinical, histopathological, and molecular features: A retrospective study. *Semin Arthritis Rheum* 2014; 44: 314-24.
5. Vitali C, Bombardieri S, Moutsopoulos HM, et al. Preliminary criteria for the classification of Sjögren's syndrome. Results of a prospective concerted action supported by the European Community. *Arthritis Rheum* 1993; 36: 340-7.
6. Vitali C, Moutsopoulos HM, Bombardieri S. The European Community Study Group on diagnostic criteria for Sjögren's syndrome. Sensitivity and specificity of tests for ocular and oral involvement in Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis* 1994; 53: 637-47.
7. Vitali C, Bombardieri S, Moutsopoulos HM, et al. Assessment of the European classification criteria for Sjögren's syndrome in a series of clinically defined cases: results of a prospective multicentre study. The European Study Group on Diagnostic Criteria for Sjögren's Syndrome. *Ann Rheum Dis* 1996; 55: 116-21.
8. Fox RI, Robinson C, Curd J, et al. First international symposium on Sjögren's syndrome: suggested criteria for classification. *Scand J Rheumatol* 1986; 61 (Suppl): 28-30.
9. Homma M, Tojo T, Akizuki M, et al. Criteria for Sjögren's syndrome in Japan. *Scand J Rheumatol* 1986; 61 (Suppl): 26-7.
10. Manthorpe R, Oxholm P, Prause JU, et al. The Copenhagen criteria for Sjögren's syndrome. *Scand J Rheumatol* 1986; 61 (Suppl): 19-21.
11. Skopouli FN, Drosos AA, Papaioannou T, et al. Preliminary diagnostic criteria for Sjögren's syndrome. *Scand J Rheumatol* 1986; 61 (Suppl): 22-5.
12. 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: 554-8.
13. Shiboski SC, Shiboski CH, Criswell L, et al. Sjögren's International Collaborative Clinical Alliance (SICCA) Research Groups. 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: 475-87.
14. Binard A, Devauchelle-Pensec V, Fautrel B, Jousse S, Youinou P, and Saraux A. Epidemiology of Sjögren's syndrome: where are we now? *Clin Exp Rheumatol* 2007; 25: 1-4.
15. Alamanos Y, Tsifetaki N, Voulgari PV, et al. Epidemiology of primary Sjögren's syndrome in north-west Greece, 1982-2003. *Rheumatology (Oxford)* 2006; 45: 187-91.
16. Pillemer SR, Matteson EL, Jacobsson LT, et al. Incidence of physician-diagnosed primary Sjögren syndrome in residents of Olmsted County, Minnesota. *Mayo Clin Proc* 2001; 76: 593-9.
17. Thomas E, Hay EM, Hajeer A, et al. Sjögren's syndrome: a community-based study of prevalence and impact. *Br J Rheumatol* 1998; 37: 1069-76.
18. Tomsic M, Logar D, Grmek M, et al. Prevalence of Sjögren's syndrome in Slovenia. *Rheumatology (Oxford)* 1999; 38: 164-70.
19. Dafni UG, Tzioufas AG, Staikos P, et al. Prevalence of Sjögren's syndrome in a closed rural community. *Ann Rheum Dis* 1997; 56: 521-5.
20. Zhang NZ, Shi CS, Yao QP, et al. Prevalence of primary Sjögren's syndrome in China. *J Rheumatol* 1995; 22: 659-61.

21. Miyasaka N. Epidemiology and pathogenesis of Sjögren's syndrome. *Nippon Rinsho* 1995; 53: 2367-70.
22. Trontzas PI, Andrianakos AA. Sjogren's syndrome: a population based study of prevalence in Greece. The ESORDIG study. *Ann Rheum Dis* 2005; 64: 1240-1.
23. Birlik M, Akar S, Gurler O, et al. Prevalence of primary Sjögren's syndrome in an urban population of Izmir, Turkey. *Ann Rheum Dis* 2004; 63(Suppl 1): 502.
24. Kabasakal Y, Kitapcioglu G, Turk T, et al. Prevalence of Sjögren's syndrome in Izmir, Turkey. *Ann Rheum Dis* 2004; 63(Suppl 1): 503.
25. Szabo K, Papp G, Dezzo B, Zeher M. The histopathology of labial salivary glands in primary Sjögren's syndrome: focusing on follicular helper T cells in the inflammatory infiltrates. *Mediators Inflamm* 2014; 2014: 631787.
26. Mariette X, Gottenberg JE. Pathogenesis of Sjögren's syndrome and therapeutic consequences. *Curr Opin Rheumatol* 2010; 22: 471-7.
27. Hansen A, Daridon C, Dörner T. What do we know about memory B cells in primary Sjögren's syndrome? *Autoimmun Rev* 2010; 9: 600-3.
28. Solans-Laqué R, López-Hernandez A, Bosch-Gil JA, et al. Risk, predictors, and clinical characteristics of lymphoma development in primary Sjögren's syndrome. *Semin Arthritis Rheum* 2011; 41: 415-23.
29. Brito-Zerón P, Kostov B, Solans R, et al. Systemic activity and mortality in primary Sjögren syndrome: predicting survival using the EULAR-SS Disease Activity Index (ESSDAI) in 1045 patients. *Ann Rheum Dis* 2014; doi:10.1136/annrheumdis-2014-206418.
30. Bucher U, Hadorn W. Chronic bronchitis: the significance of sputum examination for diagnosis and therapy. *Med Klin* 1960; 55: 688-92.
31. Constantopoulos SH, Papadimitriou CS, Moutsopoulos HM. Respiratory manifestations in primary Sjögren's syndrome. A clinical, functional, and histologic study. *Chest* 1985; 88: 226-9.
32. Strimlan CV, Rosenow 3rd EC, Divertie MB, Harrison Jr EG. Pulmonary manifestations of Sjögren's syndrome. *Chest* 1976; 70: 354-61.
33. Papiiris SA, Saetta M, Turato G, et al. CD4-positive T-lymphocytes infiltrate the bronchial mucosa of patients with Sjögren's syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156: 637-41.
34. Tzelepis GE, Toya SP, Moutsopoulos HM. Occult connective tissue diseases mimicking idiopathic interstitial pneumonias. *Eur Respir J* 2008; 31: 11-20.
35. Strange C, Highland KB. Interstitial lung disease in the patient who has connective tissue disease. *Clin Chest Med* 2004; 25: 549-59.
36. Papathanasiou MP, Constantopoulos SH, Tsampoulas C, Drosos AA, Moutsopoulos HM. Reappraisal of respiratory abnormalities in primary and secondary Sjögren's syndrome. A controlled study. *Chest* 1986; 90: 370-4.
37. Yazisiz V, Arslan G, Ozbudak IH, et al. Lung involvement in patients with primary Sjögren's syndrome: what are the predictors? *Rheumatol Int* 2010; 30: 1317-24.
38. Shi JH, Liu HR, Xu WB, et al. Pulmonary manifestations of Sjögren's syndrome. *Respiration* 2009; 78: 377-86.
39. Ito I, Nagai S, Kitaichi M, et al. Pulmonary manifestations of primary Sjögren's syndrome: a clinical, radiologic, and pathologic study. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171: 632-8.
40. Parambil JG, Myers JL, Lindell RM, Matteson EL, Ryu JH. Interstitial lung disease in primary Sjögren syndrome. *Chest* 2006; 130: 1489-95.
41. Deheinzeln D, Capelozzi VL, Kairalla RA, Barbas Filho JV, Saldiva PH, de Carvalho CR. Interstitial lung disease in primary Sjögren's syndrome. Clinical-pathological evaluation and response to treatment. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154: 794-9.
42. The joint statement of the American thoracic society (ATS), and the European respiratory society (ERS). American thoracic society/European respiratory society international multidisciplinary consensus classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 277-304.
43. Bassendine MF, Yeaman SJ. Serological Markers of primary biliary cirrhosis: Diagnosis, prognosis and subset (editorial). *Hepatology* 1992; 15: 545-54.
44. Fox RI. Extraglandular Manifestations of Sjögren's Syndrome (SS): Dermatologic, Arthritic, Endocrine, Pulmonary, Cardiovascular, Gastroenterology, Renal, Urology, and Gynecologic Manifestations. In: Fox, RI; Fox, CM. editors. *Sjögren's Syndr*. [Internet]. Springer; New York: 2012. p. 285-316. Available from: http://link.springer.com/chapter/10.1007/978-1-60327-957-4_17.
45. Parambil JG, Myers JL, Lindell RM, Matteson EL, Ryu JH. Interstitial lung disease in primary Sjögren syndrome. *Chest* 2006; 130: 1489-95.
46. Ito I, Nagai S, Kitaichi M, Nicholson AG, Johkoh T, Noma S, et al. Pulmonary manifestations of primary Sjogren's syndrome: a clinical, radiologic, and pathologic study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* Mar 15; 2005 171(6):632-8. [PubMed: 15579729].
47. Stojan G, Baer AN, Danoff SK. Pulmonary Manifestations of Sjögren's Syndrome. *Curr Allergy Asthma Rep* 2013; 13: 354-60.
48. Elicker B, Pereira CA, de C, Webb R, Leslie KO. High-resolution computed tomography patterns of diffuse interstitial lung disease with clinical and Clin. *Chest Med*; 1993; 14: 611-22.
49. Alasaly K, Muller N, Ostrow DN, Champion P, FitzGerald JM. Cryptogenic organizing pneumonia. A report of 25 cases and a review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 1995; 74: 201-11.
50. King TE Jr, Mortenson RL. Cryptogenic organizing pneumonitis. The North American experience. *Chest* 1992; 102 (1 Suppl): 85-135.
51. Myers JL, Colby TV. Pathologic manifestations of bronchiolitis, constrictive bronchiolitis, cryptogenic organizing pneumonia, and diffuse panbronchiolitis. *Clin Chest Med* 1993; 14: 611-22.
52. Palm O, Garen T, Berge Enger T, et al. Clinical pulmonary involvement in primary Sjögren's syndrome: prevalence, quality of life and mortality—a retrospective study based on registry data. *Rheumatology* 2013; 52: 173-9.
53. Kelly C, Gardiner P, Pal B, Griffiths I. Lung function in primary Sjogren's syndrome: a cross sectional and longitudinal study. *Thorax* 1991; 46: 180-3.
54. Seror R, Ravaud P, Bowman SJ, et al. EULAR Sjogren's syndrome disease activity index: development of a consensus systemic disease activity index for primary Sjogren's syndrome. *Ann Rheum Dis* 2010; 69: 1103-9.
55. Koenig SM. Pulmonary complications of obesity. *Am J Med Sci* 2001; 321: 249-79.
56. Perrin C, Unterborn JN, Ambrosio CD, Hill NS. Pulmonary complications of chronic neuromuscular diseases and their management. *Muscle Nerve* 2004; 29: 52-7.
57. Yazisiz V, Arslan G, Ozbudak IH, et al. Lung involvement in patients with primary Sjogren's syndrome: what are the predictors? *Rheumatol Int* 2010; 30: 1317-24.