

11244

scj.

①

RECEIVED
FEB 20 1988

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

Facultad de Medicina
División de Estudios Superiores
Hospital Regional "20 de Noviembre"
I. S. S. T. E.

MANIFESTACIONES RESPIRATORIAS EN SINDROME DE SJOGBREN PRIMARIO :

CARACTERIZACION CLINICA, FUNCIONAL Y SEROLOGICA.

T E S I S

Que para obtener el Título de:
Especialista en Reumatología
Presenta

Dra. Lilia Andrade Ortega.

Asesor: Dr. Erasmo Martínez Cordero.

Mexico, D.F.

1988

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

INTRODUCCION.

El síndrome de Sjögren es un proceso inflamatorio de origen inmunológico que se distingue por presentar infiltración linfocitaria y destrucción de las glándulas exocrinas. Su etiología es desconocida y en su fisiopatogenia participa primordialmente un mecanismo de hipersensibilidad tipo IV. Esta entidad ocupa el segundo lugar en orden de frecuencia entre los diagnósticos autoinmunes que se observan en la práctica reumatológica y solo la artritis reumatoide le supera en este aspecto. El síndrome de Sjögren afecta primordialmente al sexo femenino con una relación de 10:1, y se ha descrito que cuando ocurre en el hombre parece constituir un subgrupo con diferentes características clínicas y serológicas. (28). Su predominio es entre la 4ª y la 6ª década de la vida, aunque puede ocurrir también en la infancia. (24).

No existe diferencia racial, y la incidencia variable entre los países parece depender, al menos en parte, de condiciones climatológicas, ya que las manifestaciones del síndrome de Sjögren se incrementan claramente en zonas con bajo nivel de humedad.

El síndrome de Sjögren se caracteriza clínicamente por la presencia de queratoconjuntivitis sicca, xerostomía y alteraciones inmunológicas y puede ocurrir en forma aislada (síndrome de Sjögren primario) o asociado a otras entidades autoinmunes o enfermedades difusas del tejido conectivo (síndrome de Sjögren secundario). (5,14,29,47).

En aproximadamente el 25% de los pacientes el proceso de infiltración linfocítica, que característicamente está ubicado en glándulas exocrinas, se extiende a sitios extra-glándulares y se ha comprobado afectación articular, respiratoria, digestiva, renal, endocrinológica, neurológica, hematológica y de piel, así como su asociación con procesos linfoproliferativos, siendo precisamente estas manifestaciones las responsables de la mayor morbilidad y mortalidad del padecimiento.

Las manifestaciones articulares son principalmente artralgias, sin artritis ni secuelas y ocurren primordialmente en hombres con síndrome de Sjögren. (28).

El compromiso gastrointestinal se puede manifestar por: disfagia secundaria a pobre hidratación de la mucosa esofágica y motilidad anormal, así como gastritis atrofica, disfunción pancreática exocrina, también hay evidencia de enfermedad hepática en el 5 a 10% de los pacientes, y es interesante que el síndrome de Sjögren se asocia con mayor frecuencia a la cirrosis biliar primaria. (44).

Entre las manifestaciones renales destaca la acidosis tubular (tipo II) secundaria a infiltración inflamatoria intersticial y en forma menos común la glomerulonefritis hipocomplementémica.

El síndrome de Sjögren se asocia también a trastornos endocrinológicos como la tiroiditis autoinmune, hipotiroidismo y diabetes mellitus insulino-dependiente.

Las alteraciones neurológicas y psiquiátricas de esta enfermedad son muy diversas e incluyen: polineuropatía, mononeuritis múltiple, meningitis aseptica, psicosis, así como cambios de conducta o personalidad. (5,12,14,29,47).

Las alteraciones hematológicas en los pacientes con síndrome de Sjögren son frecuentes. La anemia normocítica normocrómica y leucopenia ocurren hasta en el 30%. Hay casos descritos con anemia perniciosa, aplasia medular y recientemente síndrome antifosfolípido. (23).

En ocasiones las anomalías cutáneas como xeroderma, pérdida de anexos y telangiectasias, son las que destacan por su frecuencia e intensidad en algunos enfermos. La vasculitis, tanto leucocitoclástica como linfocítica, que ha sido enfatizada recientemente, constituye una alteración relevante en el síndrome de Sjögren. (37).

Algunos pacientes cursan con linfadenopatía generalizada que por biopsia ha sido clasificada como pseudolinfoma, además existe un mayor riesgo en los pacientes con síndrome de Sjögren primario para desarrollar procesos malignos, principalmente de tipo hematológico como linfomas y mielomas. (9,14,29,47).

Las alteraciones respiratorias en el síndrome de Sjögren primario son muy heterogéneas y pueden incluir, de acuerdo a su ubicación anatómica: anomalías de las vías respiratorias superiores, trastornos bronquiales, alteraciones intrínsecas del parénquima, cambios vasculares y serositis.

La frecuencia y severidad con la que se presentan cada uno de estos grupos de alteraciones en el síndrome de Sjögren primario han sido y siguen constituyendo puntos de controversia en la literatura. Esto es debido a que los reportes precedentes analizan diferentes grupos de pacientes (algunos sin distinguir entre síndrome de Sjögren primario y secundario) e incluyen distintos criterios de diagnóstico y clasificación, basados en datos clínicos, serológicos o patológicos también diferentes. Adicionalmente los métodos de evaluación de las alteraciones pleuropulmonares son muy variables.

Así, se ha observado que, a pesar de que los pacientes con síndrome de Sjögren primario manifiestan síntomas o signos respiratorios en aproximadamente el 10% de los casos, la frecuencia de alteraciones subclínicas es muy alta, hasta el 75% según algunos autores. (8,35,38,40,43).

Las alteraciones funcionales respiratorias en pacientes con el síndrome de Sjögren son muy diversas. En general se ha observado que pueden presentarse anomalías funcionales de tipo obstructivo (explicable por compromiso en vías aéreas), restrictivas (por alteración intersticial difusa) o mixtas, en proporciones similares. (8,31,43). Otros trabajos describen alteraciones aisladas como disminución en la difusión de CO₂, o un descenso en el volumen de flujo 25 como marcadores de alteración respiratoria. (8,43).

La disfunción glandular característica del síndrome de Sjögren afecta las glándulas mucosas de todo el tracto respiratorio, lo que ocasiona rinitis seca, faringoamigdalitis crónica y laringotraquea (entidad definida como la asociación de tos sin expectoración y hallazgo de mucosa traqueobronquial seca por broncoscopia). (6). Se puede presentar retención de secreciones, bronquitis crónica e incluso bronquiectasias y bronquiolitis folicular. (1,13,30). No ha sido demostrado que exista alteración específica en la función ciliar

en estos pacientes o que la deficiencia de alfa 1 antitripsina contribuya con el desarrollo de las alteraciones respiratorias. (11).

Dentro de las alteraciones parenquimatosas pulmonares que se han descrito en síndrome de Sjögren primario, están: la enfermedad intersticial difusa, la neumonitis linfocítica, el pseudolinfoma (infiltrados de linfocitos maduros, con centros germinales sin criterios de malignidad) y el linfoma pulmonar. Además se reportan cuadros de amiloidosis pulmonar y cambios granulomatosos. (3,4,12,14,22,29,40,42).

Las manifestaciones pleurales en el síndrome de Sjögren primario no suelen ser graves, en ocasiones estos pacientes presentan pleuritis y con mucho menor frecuencia hay derrame pleural que casi nunca es considerable. (7).

Existen reportes aislados de síndrome de Sjögren asociado a hipertensión pulmonar primaria, la cual suele tener siempre un curso progresivo, con mala respuesta al tratamiento y alto índice de mortalidad. Interesantemente en esta manifestación pueden intervenir los anticuerpos antifosfolípido. (21,23).

La patogénesis del daño pulmonar tanto bronquial, intersticial o vascular en el síndrome de Sjögren primario no es clara aún. Parece existir alguna predisposición genética en cuanto a la aparición del síndrome de Sjögren primario y sus manifestaciones clínicas y serológicas. La mayor incidencia de HLA-DR3 y HLA-B8 en estos pacientes, comparado con la población general, y el reporte de la asociación de heterocigotos DQ-1/DQ-2 con anticuerpos anti-SSA, sustentan esta posibilidad. (5,18).

Algunos estudios apoyan que el depósito de complejos inmunes circulantes desencadenan un proceso inflamatorio secundario que puede ser el responsable, al menos en forma parcial, de las alteraciones respiratorias, especialmente de las intersticiales. (43).

El involucro extraglandular en síndrome de Sjögren primario se ha correlacionado con mayor incidencia de autoanticuerpos anti-SSA y anti-SSB, complejos inmunes circulantes y descenso de complemento, pero en general los niveles de complejos inmunes no parecen correlacionar con la sintomatología respiratoria. (31,40).

A pesar de esto, en un análisis reciente realizado en pacientes con compromiso respiratorio subclínico definido en base a pruebas funcionales, se encontró relación estadísticamente significativa entre la presencia de alveolitis y la elevación de globulinas, beta 2 microglobulina, títulos altos de factor reumatoide e incidencia elevada de anticuerpos antinucleares. (19).

Por otra parte, la presencia de infiltración predominante por células T en tejido glandular, aún en intersticio renal, sugiere que el daño tisular, incluido el pulmonar, este mediado por estas células. En apoyo a esto, estudios recientes con lavado bronquioalveolar han revelado una mayor infiltración por células T en fases subclínicas. Este aumento de linfocitos es tanto de la subpoblación CD4 como CD8. El análisis histológico en tejido glandular ha mostrado, en cambio, un mayor porcentaje de células CD4 que de CD8, con un incremento en la expresión de marcadores Ia en el primer grupo, lo que sugiere un estado de activación de estas células y su participación en el daño tisular. (36,41,46).

Este trabajo tiene por objeto seleccionar un grupo de pacientes con síndrome de Sjögren primario, seleccionados de acuerdo a los criterios de clasificación recientemente propuestos y de aceptación internacional, para establecer la frecuencia y tipo de patología respiratoria mediante un estudio clínico, patológico y funcional, teniendo como meta principal investigar la existencia de alteraciones subclínicas por procedimientos no invasivos.

MATERIAL Y METODO.

En este estudio se incluyeron a 25 pacientes con diagnóstico de síndrome de Sjögren primario que fueron atendidos en la Consulta Externa del Servicio de Reumatología del H.R. 20 de Noviembre, ISSSTE, México, D.F. La elección fue prospectiva en un periodo comprendido entre Junio 1987 y Julio 1988. Todos los pacientes cumplieron con al menos 3 criterios para clasificarlos como síndrome de Sjögren, que según Fox, son los siguientes: (15,26).

- 1.- Queratoconjuntivitis sicca:
 - a) Disminución de flujo lacrimal por prueba de Schirmer (<9mm en 5 min).
 - b) Tinción positiva con rosa de Bengala o fluoresceína.
- 2.- Xerostomía:
 - a) Sintomática.
 - b) Disminución en flujo salival basal y postestimulación.
- 3.- Infiltrado linfocitario en biopsia de glándula salival accesoria (2 focos/4mm² según escala de Greenspan) (14), obtenida de mucosa de labio.
- 4.- Evidencia por laboratorio de enfermedad sistémica autoinmune:
 - a) Factor reumatoide positivo (>1:160).
 - b) Anticuerpos antinucleares positivos (título > 1:160).
 - c) Anticuerpos anti SS-A o SS-B positivos.

Exclusiones: linfoma preexistente
enfermedad injerto contra huesped
síndrome de inmunodeficiencia adquirida
sarcoidosis

Diagnóstico definitivo: 4 criterios
posible: 3 criterios

Los criterios de inclusión para los pacientes en este estudio fueron:

- 1.- Cumplir por lo menos 3 criterios de Fox para clasificación de síndrome de Sjögren.
- 2.- Tener un rango de edad entre 18 y 70 años.
- 3.- No existir evidencia de otra enfermedad de tejido conectivo, asociada: artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, dermatopolimiositis, enfermedad mixta del tejido conectivo y esclerosis sistémica progresiva.
- 4.- Aceptar voluntariamente la evaluación pulmonar.

Los criterios de exclusión fueron:

- 1.- No tener criterios de clasificación para síndrome de Sjögren.
- 2.- Ser pacientes mayores de 70 años.
- 3.- Existir asociada alguna enfermedad de tejido conectivo.
- 4.- Tener antecedente de patología respiratoria o cardiovascular en forma independiente al síndrome de Sjögren primario.

Estudio Clínico:

A todos los pacientes se les realizó historia clínica completa en el momento de ingreso al estudio, investigando datos de compromiso

tanto glandular como extraglandular y haciendo énfasis en el área cardiorrespiratoria.

Esta evaluación clínica se realizó nuevamente en citas, subsiguientes cada 2 a 3 meses.

Estudios de Laboratorio:

Como parte del estudio inicial se determinaron: biometría hemática con cuenta diferencial de leucocitos, cuenta de plaquetas, velocidad de sedimentación globular, química sanguínea, proteínas séricas, enzimas hepáticas, tiempo de protrombina y tromboplastina parcial, así como exámen general de orina y depuración de creatinina en 24 horas. A aquellos pacientes en quien se consideró pertinente se realizaron pruebas de función tiroidea, o estudios orientados a demostrar otra alteración extraglandular.

El estudio serológico incluyó:

Factor reumatoide, inmunoglobulinas G, A y M, fracciones C3, C4 del complemento y proteína C reactiva: todos realizados por nefelometría (Beckman Instruments, ICS Analyzer III).

Los anticuerpos antinucleares fueron identificados por inmunofluorescencia indirecta utilizando como sustratos cortes de riñon de ratón y células HEP-2, según método ya establecido. (10).

La especificidad de los anticuerpos antinucleares se identificó por el método de inmunodifusión doble (Ouchterlony) para detectar anti SS-A y/o SS-B, usando extracto de timo de conejo y bazo humano como antígenos y sueros monoespecíficos controles.

Estudios de Gabinete:

A todos los pacientes se les realizó telerradiografía de tórax por lo menos en 2 ocasiones, con 6 meses de intervalo durante el estudio. En aquellos casos en que hubo justificación clínica o radiológica se solicitó además placas laterales de tórax y tomografía lineal.

Las radiografías fueron interpretadas por un observador quién no conocía las manifestaciones clínicas o funcionales de cada caso.

A todos los pacientes se practicó electrocardiograma y en los casos en que existieron manifestaciones clínicas, radiológicas o electrocardiográficas sugestivas de cardiopatía se realizó ecocardiograma modo M.

Estudio Funcional:

Las pruebas de función respiratoria se realizaron en todos los pacientes por el método de pletismografía pulmonar (Body Jaeger). En cada paciente se determinaron:

- 1) Capacidad pulmonar total.
- 2) Capacidad vital.
- 3) Volumen residual.
- 4) Volumen medio de flujo.
- 5) Volumen flujo al 50%.
- 6) Volumen flujo al 25%.
- 7) Conductancia específica.
- 8) Presión arterial de oxígeno.
- 9) Presión arterial de CO₂.

Cada uno de estos parámetros se realizó tanto en reposo como en

ejercicio y posterior a la administración de broncodilatador inhalado (salbutamol).

Los diferentes parámetros de función respiratoria se analizaron para definir los patrones de alteración funcional de la siguiente manera:

Tipo de Alteración	CPT	CV	VR	VOL FLUJO	CE	PaO2
Obstructiva	=, >	<	=, >	<	<	
Restrictiva	<	<	<			<
Mixta	=, <	<	>	<		

Análisis de Resultados:

Una vez obtenidos los datos del estudio se dividió a los pacientes en dos grupos de acuerdo a la presencia o ausencia de alteraciones respiratorias. El grupo con estas alteraciones se subdividió en relación a si estas eran clínicas o subclínicas.

Las características clínicas, serológicas y funcionales de cada uno de estos grupos se analizaron estadísticamente mediante las pruebas de χ^2 y T de Student.

Los resultados de las pruebas de función respiratoria se expresaron como porcentaje del valor esperado para edad y sexo según tablas de normalidad establecidas para habitantes de la ciudad de México. Se consideraron como cifras anormales: $120 > \text{CPT} < 80\%$, $\text{CV} < 80\%$, $120 > \text{VR} < 80\%$, $\text{Vol Flujo} < 80\%$, $\text{CE} < 80\%$, $\text{PaO}_2 < 60 \text{ mmHg}$.

RESULTADOS.

Se estudió un total de 25 pacientes que cumplieron con los criterios para diagnóstico de síndrome de Sjögren primario. Treinta y tres fueron de sexo femenino y 3 masculino. El promedio de edad fue de 51.72 años, (extremos 32 a 70).

Se identificaron síntomas clínicos de afección respiratoria en 7 de los 25 pacientes (28%) que consistieron en: disnea de esfuerzo en 4 enfermos, tos con o sin expectoración en 4 y dolor pleurítico en un paciente. Cuatro pacientes (16%) presentaron hallazgos positivos de alteración cardiopulmonar a la exploración física. Todos ellos correspondían a pacientes con síntomas. Estos hallazgos fueron: estertores crepitantes bibasales en 3 casos y disminución de la transmisión del murmullo vesicular en 2 casos.

El 16% de los pacientes tuvo anomalías en la telerradiografía de tórax: imagen micronodular y reticular bibasal, enfisema, probables bronquiectasias y en un caso una imagen macronodular sugerente de neoplasia. Dos de estos pacientes no tenían síntomas ni signos clínicos, mientras que el resto sí los presentaba.

Las pruebas de función respiratoria por pletismografía fueron normales en 6 (24%) de los pacientes y anormales en 19 (76%).

La frecuencia de las manifestaciones clínicas, hallazgos de la exploración física, exámenes de gabinete y pruebas funcionales de nuestros pacientes se anotan en la Figura 1.

Valoración Funcional.

Los resultados de las pruebas de función pulmonar en el grupo total de enfermos se desglosan en los Cuadros I y II. Seis pacientes mostraron una evaluación normal y 19 tuvieron alguna alteración. Según los criterios señalados en material y método, estas se caracterizaron como:

- a) Patrón funcional obstructivo en 6 pacientes (24%).
- b) Patrón funcional restrictivo en 6 (24%).
- c) Patrón funcional mixto en 7 (28%) casos.

Los valores obtenidos para capacidades pulmonares y volúmenes de flujo en cada uno de estos grupos se muestran en las Figuras 2, 3 y 4.

Se realizó determinación de distensibilidad pulmonar en 7 pacientes; en todos los casos se encontró disminuida y en 3 de los pacientes fue el único parámetro que orientó hacia una alteración funcional de tipo restrictivo, ya que el resto de los valores eran normales.

Los 7 pacientes con alteraciones clínicas tuvieron las siguientes anomalías en las pruebas de función respiratoria: en 2 casos patrón de anomalía obstructiva, en 3 restrictiva, un paciente con patrón mixto y uno con pruebas funcionales normales.

De los 4 pacientes con alteraciones radiológicas, 2 presentaron patrón de alteración obstructiva, uno restrictiva y uno valoración normal.

Con los resultados de las pruebas funcionales respiratorias se dividió a los pacientes en 2 grupos para determinar si existía

diferencia entre edad, sexo, tiempo de evolución, manifestaciones glandulares, extraglandulares y serológicas en relación a la presencia o no de alteraciones pulmonares.

La edad fue ligeramente mayor para los pacientes con alteraciones respiratorias (54.8 años como promedio) comparado con 42.8 años en los pacientes sin ellas. $p < 0.05$. Dieciséis pacientes del grupo con anomalías fueron mujeres y 3 hombres; todos los pacientes sin alteraciones pulmonares correspondieron al sexo femenino.

El tiempo de evolución del síndrome de Sjögren fue similar para ambos grupos, correspondiendo 8.14 años en aquellos casos sin alteraciones respiratorias y 8.72 años para los pacientes que sí las presentaban. $p < 0.05$. No existió diferencia significativa en la incidencia o intensidad del tabaquismo en los dos grupos de estudio. Cuadro III.

Manifestaciones Glandulares.

Todos los pacientes del grupo presentaron xerostomía y 23 de los 25 tenían xeroftalmia que fue corroborada por la prueba de Schirmer. Además se encontró xerodermia en 8 de los pacientes, correspondiendo todos al grupo con alteraciones respiratorias, pero la asociación de este dato no tuvo significancia estadística.

En general las manifestaciones glandulares del síndrome de Sjögren se presentaron en forma similar en severidad y frecuencia tanto en los pacientes con alteraciones respiratorias como en aquellos que no las presentaron.

Manifestaciones Extraglandulares.

Veinticuatro (96%) pacientes estudiados presentaron durante su evolución manifestaciones extraglandulares clínicas atribuibles al síndrome de Sjögren. De ellas predominaron las alteraciones articulares, dermatológicas y tiroideas, y generalmente ocurrieron a través de la evolución de la enfermedad, siendo difícil establecer su coincidencia con las alteraciones respiratorias. La descripción de estas se detalla en la Figura 5.

De los pacientes con manifestaciones extraglandulares: 6 tenían valoración respiratoria normal y 18 alterada. Se apreció mayor frecuencia de anomalías extraglandulares asociado a trastornos pulmonares, aunque esta relación no fue estadísticamente significativa. $p > 0.05$.

Los resultados del análisis serológico revelaron que las inmunoglobulinas elevadas, positividad del factor reumatoide (mayor de 60 UI por nefelometría) y descenso del complemento tuvieron frecuencias similares en ambos grupos.

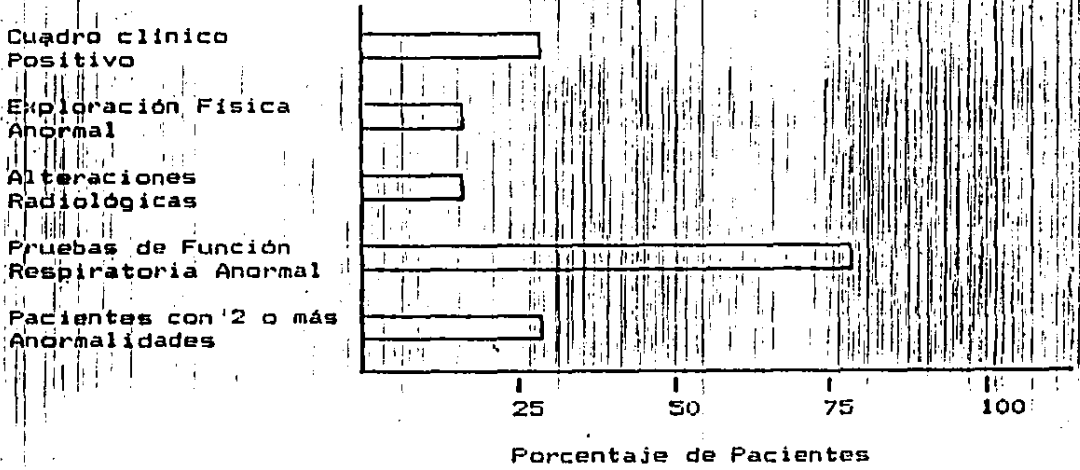
Solo encontramos relación significativa entre la presencia de patología respiratoria y positividad de anticuerpos antinucleares por inmunofluorescencia indirecta. No existió relación positiva con algún patrón tincional específico, ni al buscar la inmunoespecificidad de los anticuerpos anti-SSA o anti-SSB por inmunodifusión doble.

Estos datos se enlistan en el Cuadro IV.

Al comparar los promedios de capacidad vital, capacidad funcional total y volumen medio de flujo como marcadores de alteración funcional respiratoria (25), con la presencia de alteraciones serológicas: elevación de inmunoglobulinas, factor reumatoide positivo, positividad de anticuerpos antinucleares y de SS-A y/o SS-B, solo encontramos relación estadísticamente significativa entre el descenso de capacidad pulmonar total y la positividad de anticuerpos anti SS-A y/o anti SS-B. Cuadro V.

FIGURA 1

Presencia de Alteraciones Pulmonares



CUADRO 1

Resultados de las Pruebas de Función Pulmonar en el Total de Pacientes con Síndrome de Sjögren Primario en Estado Basal.

#	CPT	CV	VR	VMF	VF50	VF25	CE	PaO2	PaCO2
1	76	73	79	95	79	68	46	61	32
2	73	64	85	73	53	65	54	67	35
3	94	85	113	107	104	140	51	77	27
4	94	93	126	79	75	89	50	73	26
5	66	35	84	61	70	101	37	64	29
6	83	73	96	82	65	66	26	62	30
7	93	83	107	103	29	23	28	51	31
8	76	67	91	46	57	94	33	54	34
9	74	55	107	74	96	105	48	51	32
10	96	57	108	76	61	92	19	52	33
11	79	68	102	80	72	73	40	75	26
12	80	41	138	66	70	98	35	41	29
13	83	50	80	78	94	114	37	52	38
14	103	114	106	91	94	58	42	58	27
15	95	70	107	96	87	151	30	69	33
16	104	61	117	67	58	74	28	66	34
17	56	40	81	51	71	95	38	51	38
18	101	101	101	80	87	136	58	70	32
19	72	59	99	94	46	48	73	58	28
20	82	89	66	111	91	107	63	56	26
21	98	106	87	109	88	100	25	60	34
22	96	71	102	107	79	72	31	60	31
23	82	70	104	79	103	114	59	61	31
24	91	82	104	105	65	90	36	70	26
25	81	74	96	92	100	111	22	50	29

Expresados como porcentaje del valor esperado para edad y sexo.

CUADRO II

Resultados de las Pruebas de Función Pulmonar en el Total de Pacientes con Síndrome de Sjögren Primario Post-Ejercicio.

#	CPT	CV	VR	VMF	VF50	VF25	CE	PaO2	PaCO2
1	73	63	84	107	75	80	46	70	29
2	78	70	88	73	85	103	51	76	33
3	94	85	113	116	83	91	58	81	26
4	94	88	101	69	85	85	57	79	23
5	65	49	91	73	68	101	50	68	31
6	75	57	100	76	71	74	27	77	30
7	75	58	100	76	29	30	24	68	27
8	73	63	91	95	182	65	38	73	33
9	73	52	109	52	78	99	40	61	34
10	104	59	102	86	77	87	33	66	34
11	85	71	117	79	70	68	38	54	29
12	86	49	135	73	93	121	39	67	31
13	74	60	96	73	83	108	33	60	37
14	115	128	96	99	116	129	54	65	33
15	92	82	107	89	82	144	22	60	30
16	91	79	113	99	43	79	39	60	34
17	57	36	75	62	76	88	40	57	37
18	112	117	106	79	90	113	58	68	31
19	75	59	111	104	84	72	91	66	26
20	88	93	77	118	120	140	73	65	27
21	102	102	103	88	110	154	38	67	25
22	96	77	102	110	74	72	60	68	31
23	78	72	88	101	108	84	62	75	29
24	88	75	108	75	60	122	27	72	30
25	77	72	87	84	81	66	26	58	22

Expresados como porcentaje del valor esperado para edad y sexo.

FIGURA 2

Valores Obtenidos en Pruebas de Función Respiratoria en Pacientes con Alteración Pulmonar Obstrucciona

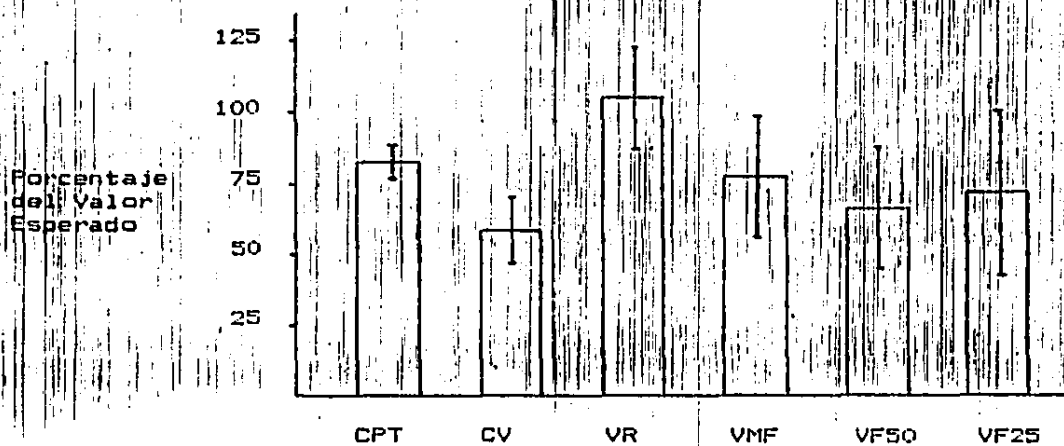


FIGURA 3

Valores Obtenidos en Pruebas de Función Respiratoria en Pacientes con Alteración Pulmonar Restrictiva

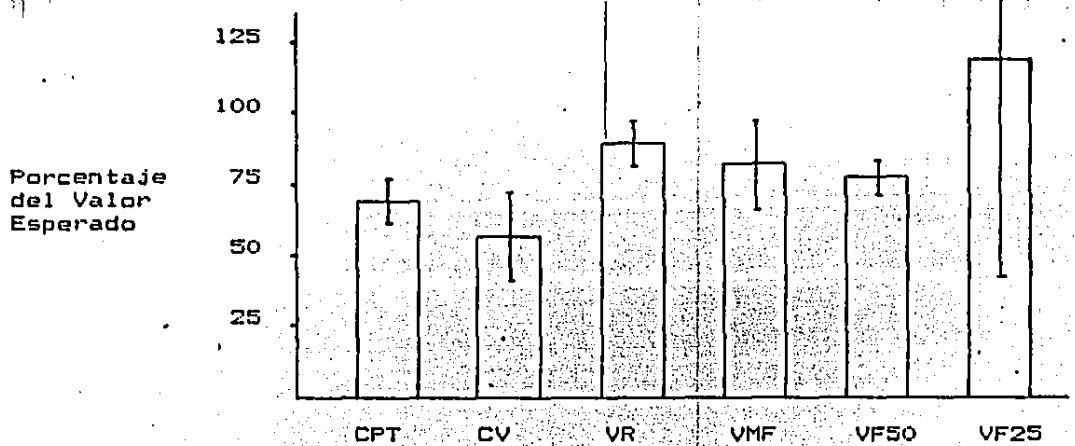
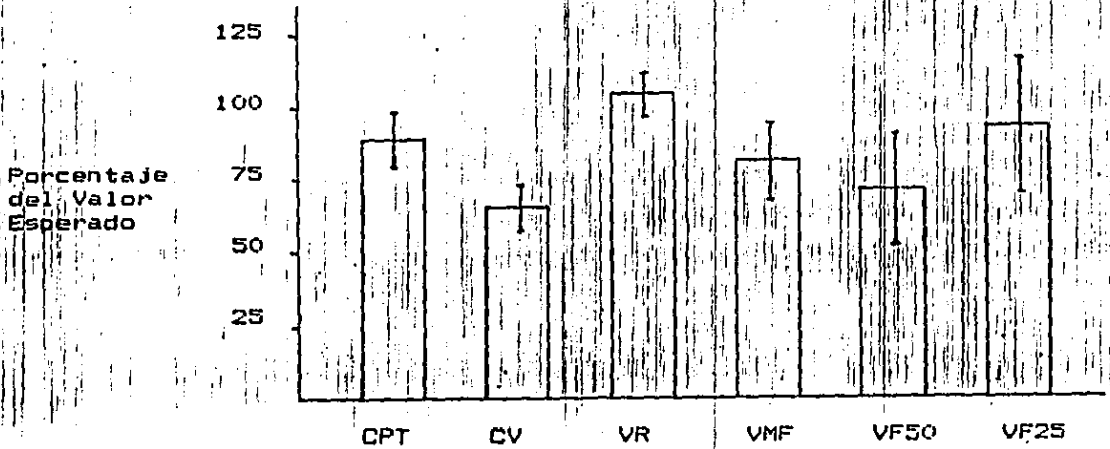


FIGURA 4

Valores Obtenidos en Pruebas de Función Respiratoria en Pacientes con Alteración Pulmonar Mixta



CUADRO III

Pruebas de Función Pulmonar

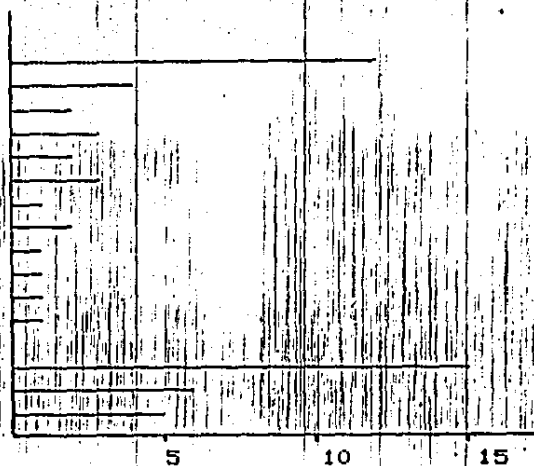
	Normales	Anormales
Edad (x en años)	44.2	54.8 *
Relación fem/masc	6 / 0	16 / 3
Tiempo evolución (x en años)	8.14	8.72
Tabaquismo sí/no	2 / 4	3 / 16

* $p < 0.05$ prueba χ^2 .

FIGURA 5

Frecuencia de Manifestaciones Extraglandulares

- Antralgias
 - Artritis no erosiva
 - Hipotiroidismo
 - Tiroiditis aguda
 - Vasculitis dérmica
 - Púrpura
 - Eritema polimorfo
 - Elevación enzimas hepáticas
 - Gastritis atrófica
 - Hipoconcentración urinaria
 - Meningitis aséptica
 - Adeno y hepatomegalia
- Pacientes con 1 alteración
- Pacientes con 2 alteraciones
- Pacientes con 3 o más alteraciones



Número de Pacientes

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

CUADRO IV

Análisis Serológico y Valoración Respiratoria

Pruebas de Función Respiratoria

	Totales	Normales	Anormales
Inmunoglobulinas: elevadas	10	2	8
normales	15	4	11
Factor Reumatoide: positivo	20	5	15
negativo	15	1	4
Complemento: depletado	14	1	3
normal	21	5	16
AAN por IFI: positivos	11	1	10
negativos	10	5	5*
AAN patrón moteado: positivos	8	1	7
negativos	13	5	8
Anti - SSA: positivos	5	1	4
negativos	20	5	15
Anti - SSB: positivos	5	1	4
negativos	20	5	15

* $p < 0.05$ prueba χ^2 .

CUADRO V

Función Respiratoria y Alteraciones Serológicas

Parámetro Funcional	Igs		FR		AAN		SSA-SSB	
	anls	nls	+	-	+	-	+	-
CV	70.27	73.21	69.55	78.60	66.41	80.66	60.66	75.42
DE	20.29	18.83	19.98	17.76	16.49	23.68	17.66	18.88
CPT	83.09	86.85	82.90	92.20	83.08	91.55	74.83*	87.89
DE	11.88	13.03	12.52	8.84	11.94	13.05	12.00	11.07
VMF	85.72	84.28	84.15	92.00	83.91	84.66	75.33	88.57
DE	14.05	17.08	16.63	10.93	16.46	16.44	13.78	15.61

* p<0.05 por T Student

DISCUSION.

El síndrome de Sjögren fue descrito inicialmente como un padecimiento con afección primordialmente glandular. Posteriormente se identificaron alteraciones generalizadas así como diversos cambios serológicos y trastornos en la función inmune celular, que permitieron clasificarlo dentro de las enfermedades de tejido conectivo o padecimientos autoinmunes.

La presencia de estas manifestaciones extraglandulares se ha enfatizado en años recientes y ocurre a diversos niveles. El compromiso cardiorrespiratorio parece ser particularmente relevante, ya que por una parte puede determinar el curso del padecimiento influyendo en forma directa en la morbilidad y mortalidad del mismo, y porque recientemente ha permitido estudiar la fisiopatogenia de esta entidad a nivel pulmonar, existiendo trabajos que sustentan un mecanismo de daño tipo IV. (8,14,29,35,38,43,47).

Las alteraciones extraglandulares en pacientes con síndrome de Sjögren primario deben ser estudiadas no solo clínicamente, como se hacia hasta hace una década, sino también en la fase subclínica y para esto se requiere de métodos sensibles y poco agresivos que detecten en forma temprana estas anomalías.

La frecuencia de las alteraciones respiratorias en el síndrome de Sjögren primario varía ampliamente en la literatura y esta controversia puede explicarse si consideramos que la gran mayoría de los estudios incluyen pacientes con síndrome de Sjögren primario y secundario y no establecen criterios de selección uniforme, debido en parte a que hasta recientemente se han tratado de unificar los parámetros de diagnóstico y clasificación de esta entidad. (15,26). Además los métodos de evaluación de los trastornos respiratorios en los reportes iniciales incluían procedimientos tan variados como los estudios radiológicos, funcionales, anatómicos o la combinación de estos, y solo recientemente se ha enfatizado el uso del lavado bronquial o la gamagrafia pulmonar. (5,7,8,19,30,31,35,40,43,46).

En este trabajo se analizaron pacientes con diagnóstico de síndrome de Sjögren primario (clasificados con los criterios aceptados internacionalmente) con el objeto de detectar la presencia de alteraciones respiratorias en un grupo homogéneo. Además se utilizaron las pruebas de función respiratoria, ya que en varios trabajos recientes han sido consideradas como los parámetros no invasivos más importantes para detectar los trastornos pulmonares en el síndrome de Sjögren y otras enfermedades autoinmunes. (7,31).

En este estudio se identificaron síntomas sugerentes de afección respiratoria en 28% de los casos, la exploración física fue positiva en 16% y los cambios radiológicos documentaron alteraciones pulmonares en otro 16% de los pacientes. En contraste, las pruebas funcionales respiratorias mostraron anomalías en el 76% de los casos, lo que demuestra que este método de evaluación es mucho más sensible para la detección de patología respiratoria en fase subclínica y constituye un instrumento útil, sin los inconvenientes de otros estudios invasivos como el lavado bronquioalveolar.

Los patrones funcionales en las pruebas respiratorias revelaron diferentes características de afección pulmonar, que reflejan la diversidad de los cambios patológicos en el síndrome de Sjögren primario.

El 24% de nuestros pacientes mostró un patrón obstructivo que con seguridad es reflejo de una alteración predominante en vías aéreas y que anatomopatológicamente se caracteriza por infiltración inflamatoria de la pared y disfunción en glándulas submucosas con retención de secreciones. El 24% de los casos tuvo alteraciones funcionales restrictivas que generalmente corresponden a un daño parenquimatoso pulmonar, debido principalmente a infiltración linfocitaria intersticial y menos comunmente a fibrosis, aunque raramente se ha descrito que estos cambios ocurren en la bronquiolitis folicular. (13). Por último, un 28% de los pacientes tuvo un patrón funcional mixto con componentes restrictivos y obstructivos en cuyo sustrato anatómico se pueden combinar los cambios antes mencionados.

Los reportes previos en cuanto a los diferentes tipos de alteración funcional respiratoria en el síndrome de Sjögren son muy diversos, y encontramos desde un predominio casi total del patrón obstructivo (30,35) hasta un predominio del tipo restrictivo. (7,8,31,43). Esto parece ser debido al estudio de poblaciones heterogéneas que incluyen pacientes con síndrome de Sjögren primario y secundario. En contraste con estos trabajos, nuestro estudio, que incluyó solo pacientes con síndrome de Sjögren primario, mostró cambios restrictivos, obstructivos y mixtos en proporciones similares.

Además es interesante enfatizar que el 28% de los pacientes estudiados tuvo alguna manifestación clínica o radiológica consistente con un compromiso respiratorio y que en el 69.8% la afección fue detectada exclusivamente al realizar el estudio funcional. Este hallazgo corrobora el hecho de que a pesar de que las alteraciones respiratorias definidas clínicamente son poco frecuentes, el compromiso subclínico estudiado mediante pruebas funcionales y por métodos más sofisticados como el lavado bronquialveolar y el gammagrama con Ga 67, es mucho más común, llegando a cifras tan elevadas como el 100%. (19,38,40,46).

Las diferencias en la incidencia de patología respiratoria en esta y otras enfermedades autoinmunes puede depender del centro de investigación, del grupo seleccionado para estudio y de otras variables epidemiológicas, pero otros factores como la predisposición genética y la asociación con el HLA pueden también explicar algunas de las diferencias en la frecuencia, tipo y gravedad de la lesión pulmonar, como se ha descrito en la artritis reumatoide. (34).

Una razón que podría explicar la alta incidencia de alteraciones subclínicas en el síndrome de Sjögren primario es que el sistema respiratorio puede sufrir cambios patológicos similares a los que ocurren en las glándulas salivales, como ha sido demostrado al realizar lavado bronquialveolar en pacientes asintomáticos y sin alteraciones radiológicas o funcionales, en quienes se encuentra una alveolitis linfocitaria con predominio de células T cooperadoras. Interesantemente se han demostrado también hallazgos histoquímicos

similares en otros tejidos como tiroides y riñón, en los que se han documentado alteraciones subclínicas. (2,41,46).

Los estudios gamagráficos en pulmón y el análisis citológico y de la fracción libre de células obtenidos por lavado bronquioalveolar constituyen métodos muy sensibles para la detección de alteraciones clínicas y subclínicas en diversas enfermedades intersticiales pulmonares. (33). Los resultados en el síndrome de Sjögren primario han mostrado un patrón de captación difuso pulmonar con el radioisótopo Ga 51, así como una proliferación linfocitaria alveolar e incremento de neutrófilos en el componente celular del lavado bronquioalveolar en pacientes asintomáticos con pruebas de función respiratoria normales. (46). Sin embargo, por una parte el Ga 51 es un radiofármaco de vida media muy corta y la broncoscopia implica siempre un riesgo al realizar estudios de detección seriados en pacientes con síndrome de Sjögren primario. Por otro lado, es difícil establecer por el momento la implicación real de los hallazgos citológicos cuando incluso la función respiratoria es normal. Por ello consideramos que las pruebas de función respiratoria pueden constituir un método de escrutinio sumamente útil para corroborar la afección subclínica en todo paciente con este y otros padecimientos del tejido conectivo.

Además el gamagrama pulmonar y el lavado bronquioalveolar tienen ciertamente limitaciones comparables a las pruebas de función respiratoria en cuanto a la detección de linfoma, bronquiolitis obliterante o enfermedad granulomatosa pulmonar, que se describen en el síndrome de Sjögren primario. (19,39,45,46).

Desde el punto de vista de la presencia o ausencia de alteraciones respiratorias y su relación con el tiempo de evolución o síntomas glandulares de nuestros pacientes, no existieron diferencias significativas. En cambio, si encontramos una mayor asociación entre las alteraciones respiratorias y la presencia de otras manifestaciones extraglandulares como las artralgias o artritis, alteraciones tiroideas y cambios dermatológicos. Esta relación no fue estadísticamente significativa, sin embargo, creemos que la asociación de más de una alteración extraglandular parece definir un grupo de pacientes con síndrome de Sjögren primario con un mayor riesgo, frecuencia y gravedad de complicaciones generalizadas, incluyendo la lesión pulmonar. (31).

La fisiopatogenia tanto del involucro glandular como extraglandular, incluyendo las alteraciones cardiopulmonares, en pacientes con síndrome de Sjögren primario es incierta. Algunos estudios han encontrado una relación con la presencia de complejos inmunes circulantes y sugieren que se depositan en diversos tejidos, aunque no existe una demostración contundente de esto. Por otra parte la mayoría de los datos apoyan que el daño tisular está mediado por células por la frecuencia con que se ha demostrado infiltración de linfocitos, predominando la subpoblación de células T cooperadoras que expresan además marcadores de activación. Otra alternativa es que coexistan ambos mecanismos de lesión, o que una de las alteraciones sea seguida posteriormente por la restante. (19,31,36,46).

El involucro extraglandular en síndrome de Sjögren primario se ha relacionado con una mayor incidencia de complejos inmunes circulantes, autoanticuerpos (específicamente anti-SSA y anti-SSB) y con depleción de los productos del sistema de complemento. Incluso en un estudio aislado que analiza expresamente al síndrome de Sjögren primario se sugiere una relación entre la presencia de alveolitis y el aumento de globulinas, así como con títulos altos de factor reumatoide y anticuerpos antinucleares. Esto es similar a los hallazgos en otras enfermedades del tejido conectivo, como la esclerodermia, en la que se describe una relación de la lesión pulmonar con los anticuerpos anti-Scl 70. (16,19,27). Sin embargo, no se ha corroborado consistentemente esta asociación en otras patologías excepto por un estudio reciente en el que se reporta relación entre la presencia de anticuerpos anti-SSA y neumonitis intersticial en lupus eritematoso. (20).

En este trabajo la presencia de alteraciones respiratorias no mostró una relación clara con los niveles de inmunoglobulinas, positividad del factor reumatoide, ni descenso del complemento (C3 y C4), como reportan otros autores. (19,31). En contraste, si se encontró que el grupo de pacientes con anomalías respiratorias tuvo una mayor incidencia de anticuerpos antinucleares positivos por inmunofluorescencia indirecta al analizar estos datos en tablas de contingencia. Tampoco encontramos una relación de las alteraciones pulmonares con otro tipo de autoanticuerpos como el factor reumatoide o los anticuerpos antinucleares como se ha descrito en esclerodermia. (27,32).

No hubo relación con algún tipo de anticuerpo de acuerdo a su especificidad inmunológica, excepto por los anticuerpos anti-SSA (Ro) que estuvieron presentes más frecuentemente en un grupo con disminución de la capacidad pulmonar total. Esto es particularmente interesante, ya que recientemente se han asociado los anticuerpos anti-SSA con daño pulmonar en lupus eritematoso generalizado y sabemos que este anticuerpo ocurre en un 60% de pacientes con síndrome de Sjögren primario y que además puede tener reacción cruzada con factor reumatoide. (17,20). Finalmente nosotros no encontramos casos asociados con síndrome de antifosfolípido, pero desafortunadamente no estudiamos anticuerpos anticardiolipina, que pueden tener algún valor en el desarrollo de lesión vascular pulmonar y otras alteraciones viscerales, según algunos autores. (23).

Algunos autores sugieren que la positividad de los anticuerpos antinucleares en pacientes con síndrome de Sjögren primario tiene cierta relación con una mayor activación policlonal de linfocitos B y/o con la agresividad del proceso patogénico y por ello explican parcialmente una mayor frecuencia de alteraciones extraglandulares. (7,43). Alternativamente la predisposición genética puede explicar la positividad de estos autoanticuerpos y secundariamente estar asociada a mayor daño tisular. (18). Estas hipótesis podrían explicar la asociación que se encontró en este estudio entre los anticuerpos antinucleares y las alteraciones respiratorias, pero creemos que estas y otras posibilidades deben ser estudiadas más profundamente.

BIBLIOGRAFIA.

- 1) Abud-Mendoza, C. Diaz-Jouanen, E. Iglesias-Gamarra, A. y Alarcón-Segovia, D.: Absceso Pulmonar en el Síndrome de Sjögren. Una Manifestación Clínica Poco Común. Rev Invest Clin (Mex) 36: 277-281, 1984.
- 2) Bariffi, F. Pesci, A. Bertorelli, G. Manganelli, F. y Ambanelli, U.: Pulmonary Involvement in Sjögren's Syndrome. Respiration 46: 82-87, 1984.
- 3) Barranquero-Beltran, A. Meyer, O. Haim, T. Kaplan, G. y Khan, MF.: Comparative Profile of Antinuclear Antibodies in Gougerot-Sjögren's Syndrome with and without Diffuse Interstitial Pulmonary Fibrosis. Rev Rhum Mal Osteoartic 53: 615-619, 1986.
- 4) Bonner, H. Ennis, R. Geelhoed, G. y Tarpley, T.: Lymphoid Infiltration and Amyloidosis of Lung in Sjögren's Syndrome. Arch Pathol 95: 42-44, 1973.
- 5) Collins, R. y Ball, G.: Sjögren's Syndrome. Ball, G. y Koopman, W.: Clinical Rheumatology. Philadelphia, W.B. Saunders Co. 157-163, 1986.
- 6) Constantopoulos, SH. Drosos, AA. Maddison, PJ. y Moutsopoulos, HM.: Xerotrachea and Interstitial Lung Disease in Primary Sjögren's Syndrome. Respiration 46: 310-314, 1984.
- 7) Constantopoulos, SH. y Moutsopoulos, HM.: Respiratory Involvement in Patients with Sjögren's Syndrome: Is It a Problem?. Scan J Rheumatology 61: 146-150, 1986.
- 8) Constantopoulos, SH. Papadimitriou, CS. y Moutsopoulos, HM.: Respiratory Manifestations in Primary Sjögren's Syndrome. Chest 88: 226-229, 1985.
- 9) Dauphinée, M. Tovar, Z. y Talal, N.: B Cells Expressing CD5 are Increased in Sjögren's Syndrome. Arthritis Rheum 31: 642-647, 1988.
- 10) Dumonde, DC. y Steward, MV.: Laboratory Test in Rheumatic Diseases. Standardization in Laboratory and Clinical Practice. University Park Press, 1979.
- 11) Fairfax, AJ. Haslam, PL. Payia, D. y cols.: Mucociliary Clearance in Sjögren's Syndrome. Thorax 36: 226-227, 1981.
- 12) Ferreira, J. Robalino, B. y Saldana, M.: Primary Sjögren's Syndrome with Diffuse Cerebral Vasculitis and Lymphocytic Interstitial Pneumonitis. Am J Med 82: 1227-1232, 1987.
- 13) Fourtoul, T. Cano-Valle, F. Oliva, E. y Barrios, R.: Follicular Bronchiolitis in Association with Connective Tissue Diseases. Lung 163: 305-314, 1985.

- 14) Fox, R. Howell, F. Bone, R. y Michelson, P.: Primary Sjögren's Syndrome: Clinical and Immunopathologic Features. *Sem Arthritis Rheum* 14: 77-105, 1984.
- 15) Fox, R. Robinson, C. Curd, J. Kozin, F. y Howell, F.: Sjögren's Syndrome. Proposed Criteria for Classification. *Arthritis Rheum* 29: 577-585, 1986.
- 16) Harley, J. Alexander, E. Bias, W. y cols. Anti-Ro and Anti-La in Patients with Sjögren's Syndrome. *Arthritis Rheum* 29: 176-206, 1986.
- 17) Harley, J.: Autoantibodies in Sjögren's Syndrome: Comparison of Autoantibody Determination Methods shows that Antinuclear Antibody and Rheumatoid Factor are associated with Ro/SSA Precipitin Formation. *Protides Biol Fluids Colloq* 33: 343-346, 1985.
- 18) Harley, J. Reichlin, M. Arnett, F. Alexander, E. Bias, W. y Provost, T.: Gene Interaction at HLA-DQ Enhances Autoantibody Production in Primary Sjögren's Syndrome. *Science* 232: 1145-1147, 1986.
- 19) Hatron, P. Wallaert, B. Gosset, D. y cols.: Subclinical Lung Inflammation in Primary Sjögren's Syndrome. *Arthritis Rheum* 30: 1226-1231, 1987.
- 20) Hedgpeth, M. y Boulware, D.: Interstitial Pneumonitis in Antinuclear Antibody-Negative Systemic Lupus Erythematosus: A New Clinical Manifestation and Possible Association with Anti-Ro Antibodies. *Arthritis Rheum* 31: 545-548, 1988.
- 21) Hedgpeth, M. y Boulware, D.: Pulmonary Hypertension in Primary Sjögren's Syndrome. *Ann Rheum Dis* 47: 251-253, 1988.
- 22) Herbert, A. Walters, M.T. Cawley, M.I. y Godfrey, R.C.: Lymphocytic Interstitial Pneumonia Identified as Lymphoma of Mucosa Associated Lymphoid Tissue. *J of Pathol* 146: 129-138, 1985.
- 23) Ingram, S. Goodnight, S. y Bennett, R.: An Unusual Syndrome of a Vasculopathy Associated with Anticardiolipin Antibodies: Report of Two Cases. *Arthritis Rheum* 30: 1167-1172, 1987.
- 24) Kraus, A. y Alarcón-Segovia, D.: Primary Juvenile Sjögren's Syndrome. *J Rheumatol* 15: 803-806, 1988.
- 25) Manoussakis, M. Constantopoulos, S.H. Gharavi, A.E. y Moutsopoulos, H.M.: Pulmonary Involvement in Systemic Sclerosis. *Chest* 92: 509-513, 1987.
- 26) Manthorpe, R. Oxholm, P. Prause, J.U. y Schiot, M.: Sjögren's Syndrome: Comments on the Proposed Criteria for Classification. *Arthritis Rheum* 30: 954-956, 1987.
- 27) Martínez-Cordero, E.: Antinuclear Antibodies Associated with Pulmonary Involvement in Systemic Sclerosis. *Chest* (In Press).

- 28) Molina, R. Provost, T. Arnett, F. y cols.: Primary Sjögren's Syndrome in Men. *Am J Med* 80: 23-31, 1986.
- 29) Moutsopoulos, H. Chused, T. Mann, D. y cols.: Sjögren's Syndrome: Current Issues. *Ann Int Med* 92: 212-226, 1980.
- 30) Newball, H. y Brahim, S.: Chronic Obstructive Airway Disease in Patients with Sjögren's Syndrome. *Am Rev Resp Dis* 115: 295-304, 1977.
- 31) Papathanasiou, M. Constantopoulos, SH. Tsampoulas, C. Drosos, A. y Moutsopoulos, HM.: Reappraisal of Respiratory Abnormalities in Primary and Secondary Sjögren's Syndrome. *Chest* 90: 370-374, 1986.
- 32) Reimer, G. Steen, VD. Penning, CA. Medsger, TA. y Tan, EM.: Correlates between Autoantibodies to Nucleolar Antigens and Clinical Features in Patients with Systemic Sclerosis. *Arthritis Rheum* 31: 525-532, 1988.
- 33) Sansores, R. Selman, M. Martinez-Cordero, E. y cols.: Bronchoalveolar and Serum Elevated Levels of Beta 2-Microglobulin in Patients with Hypersensitivity Pneumonitis. *Med Sci Res* 16: 403-404, 1988.
- 34) Scott, T. Wise, R. Hochberg, M. y Wigley, F.: HLA-DR4 and Pulmonary Dysfunction in Rheumatoid Arthritis. *Am J Med* 82: 765-771, 1987.
- 35) Segal, I. Fink, G. Machtey, I. Gura, V. y Spitzer, S.: Pulmonary Function Abnormalities in Sjögren's Syndrome and the Sicca Complex. *Thorax* 36: 286-289, 1981.
- 36) Segerberg-Konttinen, M. Bergroth, V. Jungell, P. y cols.: T Lymphocyte Activation State in the Minor Salivary Glands of Patients with Sjögren's Syndrome. *Ann Rheum Dis* 46: 649-653, 1987.
- 37) Soter, NA. Mihm, MC. Gigli, I. Durok, HB. y Austen, KF.: Two Distinct Cellular Patterns in Cutaneous Necrotizing Angiitis. *J Invest Dermatol* 66: 334-350, 1976.
- 38) Strimlan, CV.: Pulmonary Involvement in Sjögren's Syndrome. *Chest* 89: 901-902, 1986.
- 39) Strimlan, CV.: Pulmonary Involvement in Sjögren's Syndrome. *Respiration* 49: 311, 1986.
- 40) Strimlan, CV. Rosenow, E. Divertie, M. y Harrison, E.: Pulmonary Manifestations of Sjögren's Syndrome. *Chest* 70: 354-361, 1976.
- 41) Takaya, M. Ichikawa, Y. Shimizu, H. y cols.: T Lymphocyte Subsets of the Infiltrating Cells in the Salivary Gland and Kidney of a Patient with Sjögren's Syndrome Associated with Interstitial Nephritis. *Clin Exp Rheum* 3: 259-263, 1985.

- 42) Vitali, C. Tavoni, A. Simi, U. Viegi, G. y Bombardieri, S.: A Plasma Cell Granuloma in a Patient with Sjögren's Syndrome. *J Rheumatol* 12: 1212-1214, 1985.
- 43) Vitali, C. Tavoni, A. Viegi, G. Regliomini, E. Agnesi, A. y Bombardieri, S.: Lung Involvement in Sjögren's Syndrome: A Comparison between Patients with Primary and Secondary Syndrome. *Ann Rheum Dis* 44: 455-461, 1987.
- 44) Wallace, J.B. Tong, M.J. Ueki, B.H. Quismorio, F.P.: Pulmonary Involvement in Primary Biliary Cirrhosis. *J Clin Gastroenterol* 9: 431-435, 1987.
- 45) Wallaert, B. Hatron, P. Grosbois, J. Tonnel, A. Devulder, B. y Voisin, C.: Subclinical Pulmonary Involvement in Collagen-Vascular Diseases Assessed by Bronchoalveolar Lavage. *Am Rev Resp Dis* 133: 574-580, 1986.
- 46) Wallaert, B. Prin, L. Hatron, P. Ramon, P. Tonnel, A. y Voisin, C.: Lymphocyte Subpopulations in Bronchoalveolar Lavage in Sjögren's Syndrome. *Chest* 92: 1025-1031, 1987.
- 47) Whaley, K. y Alspaugh, M.: Sjögren's Syndrome. Kelley, W. Harris, E. Ruddy, S. y Sledge, C.: *Textbook of Rheumatology*. 2nd edition, Philadelphia. W.B. Saunders Co. 956-973, 1985.