



UNIVERSIDAD DE SEVILLA

MEDICINA

ALTERACIÓN PULMONAR EN EL SÍNDROME  
DE SJÖGREN PRIMARIO Y ASOCIADO A  
ARTRITIS REUMATOIDE.

AUTORA: Montserrat Corteguera Coro

DIRECTOR: Ramón Pérez Cano

6 de Noviembre de 1989

R. 15946



UNIVERSIDAD DE SEVILLA  
DEPARTAMENTO DE MEDICINA  
DIRECCION

AVDA. DR. FEDRIANI SIN  
SEVILLA

UNIVERSIDAD DE SEVILLA  
SECRETARIA GENERAL

Queda registrada esta Tesis Doctoral  
al folio 32 número 53 del libro  
correspondiente. 311. 029  
Sevilla, \_\_\_\_\_



El Jefe del Negociado de Tesis,

*Ramón Pérez Cano*

RAMON PEREZ CANO, DIRECTOR DEL DEPARTAMENTO DE MEDICINA DE LA  
UNIVERSIDAD DE SEVILLA:

AUTORIZA: a D<sup>a</sup> Montserrat Corteguera Coro, Licenciada en Medicina  
y Cirugía, a presentar el trabajo titulado "ALTERACION PULMONAR  
EN EL SINDROME DE SJOGREN PRIMARIO Y ASOCIADO A ARTRITIS REUMATOIDE",  
para optar al Título de Doctor en Medicina y Cirugía.

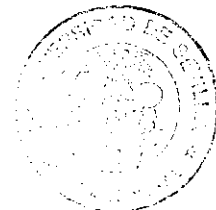
Y para que conste, firmo la presente en Sevilla a veintiocho  
de Junio de mil novecientos ochenta y nueve.

UNIVERSIDAD DE SEVILLA  
Departamento de Medicina  
DIRECCION  
Próf. Dr. R. Pérez Cano

Fdo.: R. Pérez Cano

DIRECTOR DEL DEPARTAMENTO DE MEDICINA

UNIVERSIDAD DE SEVILLA  
Sevilla, \_\_\_\_\_ de 19\_\_\_\_  
de \_\_\_\_\_ de la Universidad de Sevilla  
En \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_  
Sevilla, \_\_\_\_\_ de 19\_\_\_\_  
EL DIRECTOR DE



La Dra. D<sup>a</sup> A. García López, Profesora Asociada y médico adjunto de la Sección de Reumatología, el Dr. D. J. Castillo Gómez, Profesor Asociado y jefe de la Sección de Fisiopatología Respiratoria del Hospital Universitario Virgen del Rocío de Sevilla, y el Dr. D. M.A. Muniain Ezcurra, Profesor Titular de Patología y Clínica Médica y médico adjunto del Hospital Universitario Virgen Macarena de Sevilla.

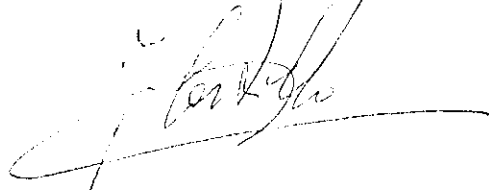
CERTIFICAN

Que el trabajo de investigación clínica que lleva por título "ALTERACION PULMONAR EN EL SINDROME DE SJOGREN PRIMARIO Y ASOCIADO A ARTRITIS REUMATOIDE" ha sido realizado bajo su dirección por la Licenciada D<sup>a</sup> Montserrat Corteguera Coro y que reúne las condiciones para ser leído como TESIS DOCTORAL

Dr. Muniain



Dr. Castillo



Dra. García L.



Sevilla, a 1 de Junio de 1989.

TITULO:

"ALTERACION PULMONAR EN EL SINDROME DE SJÖGREN PRIMARIO Y ASOCIADO A ARTRITIS REUMATOIDE".

AUTOR:

Montserrat Corteguera Coro.

DIRECTORES:

Dra. Dña. Alicia Gracia López.

Dr. D. José Castillo Gómez.

TUTOR

Dr. D. Miguel Angel Muniain

A mis Directores, la Dra Garcia, el Dr. Castillo y el Dr. Muniain por su apoyo científico y humano.

A mis padres y a mi marido por confiar en mí.

Mi agradecimiento al Dr. de la Prada y demás  
compañeros de la Sección de Reumatología por  
su ayuda en la búsqueda de los casos.

A todo el personal sanitario y administrativo  
que colaboró desinteresadamente en el  
trabajo, especialmente de las secciones de  
Reumatología, Radiología y Fisiopatología  
respiratoria

## INDICE

	Pag.
Introducción .....	6
Hipótesis de trabajo .....	61
Material y método .....	64
Resultados .....	75
Discusión .....	141
Conclusiones .....	156
Resumen .....	160
Bibliografía .....	163
Abreviaturas .....	186

INTRODUCCION



- Reseña histórica
- Criterios diagnosticos
- Clinica y métodos diagnósticos:
  - \* Ocular
  - \* Oral
  - \* Afectación de otras glándulas exocrinas
  - \* Afectación de órganos no exocrinos
- Laboratorio
- Factores geneticos
- Etiología infecciosa.
- Diferencias clinicas del S.S. en presencia y ausencia de A.R.
- Diferencias entre el S.S. primario y asociado a L.E.S.
- Tratamiento.
- Manifestaciones pulmonares del S.S. :
  - \* Clasificación
  - \* Afectación de las vias aereas.
  - \* Enfermedad intersticial linfoide.
  - \* Alveolitis fibrosante.
  - \* Otras.
  - \* Diferencias entre el S.S. primario y secundario en cuanto a la atectación pulmonar.

Las primeras descripciones de la enfermedad datan de finales del Siglo XIX, pero no sería hasta 1933 cuando el oftalmólogo sueco Henric Sjögren<sup>(1)</sup> publicó sus hallazgos clínicos e histológicos en 19 mujeres afectas de xerostomía y queratoconjuntivitis seca, de las cuales 13 padecían también una poliartritis crónica.

Mikulicz describió en 1888 el caso de un granjero de 42 años con agrandamiento masivo de las glándulas lacrimales, parótidas, salivales, etc; desde entonces se ha discutido si ambos síndromes, de Sjögren y de Mikulicz, corresponden o no a una misma entidad. Hoy se considera el síndrome de Mikulicz un grupo heterogéneo de entidades, entre ellas el síndrome de Sjögren, tumores, Sarcoidosis, Linfomas, Leucemias, TBC, intoxicación por Yodo y plomo, etc., que dan lugar a agrandamiento glandular

La triada clásica descrita por BLOCH et al<sup>(2)</sup> en 1965 se caracteriza por queratoconjuntivitis seca u ojos secos (con o sin crecimientos de las glándulas lagrimales); xerostomía (boca seca), con o sin crecimiento de las glándulas salivales y la presencia de una enfermedad del tejido conectivo, normalmente la Artritis Reumatoide<sup>(3)(4)</sup>. Más raramente la enfermedad del tejido conectivo es un Lupus, una

Esclerodermia, una PAN una Polimiositis, una Fascitis Eosinófila<sup>(10)</sup>, una Artropatía Psoriasica<sup>(11)</sup>, una Crioglobulinemia<sup>(12)</sup>, etc. También se ha asociado con la toma de algunos fármacos como la D-Penicilamina<sup>(13)</sup>.

COLL et al<sup>(14)</sup> han investigado la prevalencia de Síndrome de Sjögren en un grupo de conectivopatías, pacientes con enfermedades hepáticas crónicas y un grupo de población sana. Obtuvieron como resultado que el Síndrome de Sjögren definido estaba presente en el 62 % de las Artritis Reumatoides (A.R.), en el 69 % de las Esclerodermias y en el 71 % de las Cirrosis Biliares Primarias (C.B.P.). No se encontraron síntomas ni signos de síndrome sicca en ningún paciente sin conectivopatía asociada. En un grupo de pacientes no seleccionados con Síndrome de Sjögren, el 26 % tienen una Artritis Reumatoide, el 22 % tienen una Esclerodermia, 22 % tienen un Síndrome de Sjögren primario y el 20 % tienen una Cirrosis Biliar Primaria (C.B.P.)

No existen criterios internacionalmente aceptados hasta la fecha para establecer el diagnóstico. Se encuentran en la literatura cuatro grupos de criterios para definir este síndrome: criterios de Copenhage, criterios japoneses, criterios griegos y criterios de California, siendo estos últimos los más comúnmente usados<sup>(15)</sup>.

Recientemente FOX et al<sup>112</sup> han hecho una propuesta de criterios para el diagnóstico y clasificación de la enfermedad. Proponen los siguientes criterios:

I- Evidencia de Queratoconjuntivitis seca mediante test de Schirmer patológico y/o biomicroscopia óptica con tinción de Rosa de Bengala patológica.

II- Evidencia de disminución del flujo salival:

a- Xerostomía sintomática.

b- Disminución del flujo basal y estimulado.

La gammagrafía funcional de parótidas con pertecnectato de Tecnecio-99 patológica es equivalente a las dos pruebas anteriores<sup>112</sup>.

III- Biopsia de glándula salival menor compatible con síndrome de Sjögren.

IV- Evidencias de laboratorio de enfermedad sistémica autoinmune:

a- Factor reumatoideo > 1/160 ó

b- ANA > 1/160 ó

c- SS-A ó SS-B positivo.

El Síndrome se diagnostica con la presencia de tres de estos cuatro criterios.

Son excluyentes:

- Diagnostico de linfoma preexistente.
- Enfermedad del injerto contra el huesped.
- Síndrome de inmunodeficiencia adquirida.
- Sarcoidosis.

Los pacientes que tienen sólo sequedad ocular se dice que padecen síndrome sicca, otros autores como COLL<sup>(12)</sup> proponen para esta entidad el término de "Enfermedad de Sjögren".

Como en la mayoría de las enfermedades autoinmunes hay una predilección por mujeres de edad media; para las formas primarias la media de edad es algo mayor, de unos 60 años<sup>(14)</sup>, aunque no todos los autores están de acuerdo a este respecto<sup>(15)</sup>.

Hay que hacer notar que no hay una relación directa entre la prevalencia de autoanticuerpos y queratoconjuntivitis seca o xerostomia en estos pacientes, lo que sugiere una atrofia senil del aparato excretor más que una injerencia inmunológica.

Con las nuevas técnicas diagnósticas se sabe que la inflamación subclínica de las glándulas salivares se produce en casi todos los pacientes con enfermedad del tejido conectivo, aunque la destrucción del tejido es insuficiente para producir insuficiencia secretoria.

## CLINICA

### OCULAR:

El test de Schirmer<sup>152</sup> es el test que se usa para medir la secreción lacrimal. En los individuos normales se puede mojar 15 mm o más de un filtro standard colocado en el ojo durante 5 minutos. Cuando la secreción es poca se puede hacer un test de estimulación con amoniaco.

La presencia de disminución de la secreción no es diagnóstica por si misma. Puede ser confirmada mediante tinción con Rosa de Bengala de la conjuntiva donde se debe apreciar una queratitis filamentosa o punctata. La queratitis sola tampoco es diagnóstica de queraconjuntivitis seca, habrá que hacer diagnóstico diferencial con la queratitis de origen degenerativo, infecciosa, traumática, etc.

Se considera el diagnóstico de queratoconjuntivitis sicca cuando se dan estas dos condiciones: hiposecreción lacrimal y queratitis filamentosa.

Ocasionalmente puede darse un Síndrome de Sjögren con normosecreción lacrimal, ya que los pacientes pueden tener un gran agrandamiento de la glándula.

Los signos y síntomas de la queratoconjuntivitis sicca son: sensación de cuerpo extraño, quemazón, cansancio con o sin

dificultad para abrir los ojos, sensación de sequedad con o sin respuesta a los irritantes físicos o químicos, enrojecimiento, picor, fotosensibilidad, dilatación de los vasos de la conjuntiva bulbar, irregularidad de la imagen corneal.

La sequedad corneal y conjuntival produce una serie de complicaciones secundarias: infecciones que a veces son asintomáticas, simbléfaron, formación de pannus, ulceraciones corneales con perforación, uveitis, cataratas, etc.

SCHARF et al<sup>1953</sup> estudiaron histológicamente la conjuntiva de estos pacientes, encontrando una vasculitis de los vasos conjuntivales, una mayor separación entre las células de la capa superficial y severos cambios en sus microvellosidades.

#### CLINICA ORAL:

La valoración de la xerostomia es muy difícil. Una xerostomia media puede incluso encontrarse entre la población sana de edad media o en pacientes con Artritis Reumatoide u otra enfermedad del tejido conectivo sin evidencia de Síndrome de Sjögren.

Junto con la xerostomia es frecuente encontrar un aumento del tamaño de las glándulas salivares. Este crecimiento puede ser unilateral y a veces episódico. Hay pocos test para

valorar la xerostomia, el signo más usado es la ausencia de pool de saliva en el suelo de la boca.

La xerostomía severa puede causar úlceras labiales crónicas, fisuración de la lengua, atrofia de la mucosa oral y candidiasis secundaria, también son muy frecuentes las caries.

El diagnóstico diferencial es difícil, ya que un grado medio de xerostomia puede darse en fumadores, en pacientes tratados con determinados fármacos, irradiación, deshidratación severa, etc.

Existe otra afección designada con el término de SIALOADENITIS que puede producir igualmente sequedad ocular, bucal, e incluso inflamación parotidea recurrente. Histológicamente se caracteriza por una "insuflación" de las células acinares por retención en su interior del producto a secretar (lágrimas, saliva, etc.). Se asocia a determinados estados patológicos endocrinos (amenorrea, esterilidad, menopausia, diabetes, hipotiroidismo, etc), metabólicos (alcoholismo, cirrosis), o a la toma de fármacos (derivados de la Belladona, de la Imipramina, etc.) Gammagráficamente<sup>100</sup> la sialoadenitis se caracteriza por una hipercaptación, al contrario que el Síndrome de Sjögren que suele producir una hipocaptación.

El aumento de tamaño de las glándulas salivares no es tampoco exclusivo del Síndrome de Sjögren, habrá que hacer diagnóstico diferencial con neoplasias, TBC, sarcoidosis, sifi-



lis, actinomicosis, hiperlipemias, cirrosis hepatica, diabetes mellitus, desnutrición, etc. Cuando se plantean dudas en el diagnóstico hay que recurrir a la biopsia.

Los test de laboratorio intentan demostrar los cambios patológicos de la glándula y valorar su reserva funcional. La Sialografía<sup>(12)</sup> muestra dilataciones (sialectasias) con retención de secreciones que predisponen a la sobreinfección por *Stafilococos* con formación de abscesos. No existen alteraciones sialográficas específicas ni diagnósticas. Actualmente este método se usa poco.

Otro método usado para la valoración de las glándulas salivales es la medición del flujo salival tras la estimulación con jugo de limón. Este flujo es variable según la edad y el sexo en las personas sanas, hay una caída importante en las mujeres postmenopausicas.

Un segundo método desarrollado más recientemente se basa en la captación, concentración y excreción del radionuclido Pertecnecato de Tecnecio 99. Los pacientes son estudiados mediante tomas secuenciales salivales en las cuales la imagen de la glándula es captada por una cámara de centellograma durante un periodo de 60 a 80 minutos. Puede medirse tanto la captación como la liberación del radionuclido. La mayoría de los pacientes tienen una disminución de la función glandular. Los Hallazgos obtenidos con el estudio radioisotópico son paralelos a los conseguidos con las determinacio-

nes del flujo salival y la sialografía secretoria, y se correlacionan con el grado de Xerostomia.

Según los estudios de DANIELS T.E.<sup>(12)</sup>, existe una correlación positiva entre el grado de afectación mostrado en la escintigrafía y el grado de afectación en la biopsia de glándula salival menor. Los autores proponen este método como ideal para el estudio y seguimiento de la Xerostomia por ser sencillo, no invasivo y relativamente barato.

En el último Congreso Europeo de Reumatología DE CLERCK et al.<sup>(13)</sup> expusieron sus resultados del estudio de glándulas salivares mediante ultrasonografía y Tomografía computada, proponiendo estas dos técnicas por ser no invasivas.

En la actualidad la Biopsia de glándula salivar menor de labio o paladar se considera de rutina para el diagnóstico de Síndrome de Sjögren<sup>(14)</sup>. Los infiltrados linfoides vistos en los casos de Síndrome de Sjögren han sido divididos por ANDERSON Y TALAL<sup>(15)</sup> en tres categorías mayores:

a) Lesión linfoepitelial benigna de glándulas lacrimales y salivares, caracterizada por un infiltrado de linfocitos pequeños y células plasmáticas que forman focos, con destrucción de acinis pero preservando la arquitectura lobular; los ductos proliferan para formar islotes de células mioepiteliales. Aunque la intensidad del infiltrado linfocítico puede ser semejante al que se observe en un Lin-

foma Linfocítico, nunca se observan atipias celulares. Este es el tipo de lesión que se observa en la mayoría de los pacientes con Síndrome de Sjögren y que se ha venido en llamar "Sialoadenitis focal linfocitaria".

Numerosos estudios como el de DANIELS<sup>(21)</sup> indican que la presencia de más de 1 foco de linfocitos / 4 mm<sup>2</sup> en la biopsia de glándula salival menor es un umbral muy significativo para el diagnóstico del componente salival del Síndrome de Sjögren. La toma de la biopsia a través de una mucosa inflamada puede dar falsos positivos, y la toma de esteroides o drogas inmunosupresoras puede ser causa de falsos negativos.

b) El término Pseudolinfoma ha sido usado en sentido genérico para describir una proliferación linfoide atípica semejante a un linfoma. Los infiltrados están formados por linfocitos pequeños, células plasmáticas en número variable, histiocitos e inmunoblastos dispersos.

La historia natural del Pseudolinfoma es una infiltración de órganos cuya intensidad es fluctuante en el tiempo. Suele afectar a ganglios linfáticos, pulmón, hígado y bazo principalmente.

La incidencia de este tipo de lesión histológica es muy baja. BISSON et al<sup>(22)</sup> recogen 13 observaciones publicadas hasta el año 1978 y ellos aportan un nuevo caso. BLOCH et

al<sup>(2)</sup> en su revisión de 63 casos sólo encontraron un Pseudolinfoma. Todos los autores coinciden en afirmar que se trata de un estadio previo al desarrollo de un Linfoma Maligno.

c) Linfomas malignos. En 1951 ROTHMAN et al<sup>(3)</sup> describieron el primer caso de Linfoma asociado a un Síndrome de Sjögren, desde entonces muchas publicaciones se han hecho eco de esta asociación<sup>(4)(5)(6)(7)(8)(9)(10)(11)(12)(13)(14)(15)(16)(17)(18)(19)(20)(21)(22)(23)(24)(25)(26)(27)(28)(29)(30)(31)(32)(33)(34)(35)(36)(37)(38)(39)(40)(41)(42)(43)(44)(45)(46)(47)(48)(49)(50)(51)(52)(53)(54)(55)(56)(57)(58)(59)(60)(61)(62)(63)(64)(65)(66)(67)(68)(69)(70)(71)(72)(73)(74)(75)(76)(77)(78)(79)(80)(81)(82)(83)(84)(85)(86)(87)(88)(89)(90)(91)(92)(93)(94)(95)(96)(97)(98)(99)(100)</sup>. Hasta 1987 TALAL et al<sup>(10)</sup> habían recogido más de 200 ejemplos de Linfomas no Hodgkin desarrollados en pacientes con S.S., sugiriendo que la historia natural de esta enfermedad autoinmune incluye una peculiar predisposición al desarrollo de Linfomas Malignos. Se estima que se desarrollan en el 5-6.5 % de los pacientes con Síndrome de Sjögren según las series. Este tumor normalmente no afecta a las glándulas salivares, de hecho puede coincidir con infiltrados benignos a este nivel. El tipo más común de Linfoma comunicado ha sido el Sarcoma de células reticulares o Linfoma Histiocítico, aunque también se han descrito otros tipos histológicos.

S.S. KASSAN et al<sup>(11)</sup> estudian 136 mujeres con Síndrome de Sjögren de las cuales 7 desarrollaron linfomas, lo cual supone un riesgo de 43.8 veces el de la población general. Hubo también en su serie tres casos de Macroglobulinemia de Walldeström, sin que se pueda hacer un análisis estadístico por no conocerse la prevalencia de esta enfermedad en la población general.

El resto de los tumores que se vieron en esta serie<sup>(24)</sup> tienen una incidencia similar a la de la población general. Concluyen los autores que los enfermos con Síndrome de Sjögren tienen un mayor riesgo de Linfomas No Hodgkin y otras enfermedades malignas (como la Macroglobulinemia de Walldeström). El riesgo es mayor para aquellos pacientes que recibieron irradiación<sup>(24)</sup>, pero este dato puede ser erróneo, ya que son también estos los pacientes más afectados por la enfermedad; lo mismo sucede en cuanto al uso de drogas citotóxicas. En cuanto a datos clínicos la incidencia fue mayor en los pacientes con inflamación parotídea persistente o recurrente (66.7 veces la incidencia de la población general), linfadenopatías y/o esplenomegalia.

En 1978 ZULLMAN et al<sup>(25)</sup> demostraron mediante técnicas de inmunoperoxidasas que las células de estos linfomas eran linfocitos B que contenían IgM Kappa intracitoplásmico.

La actividad disminuida de las células Natural Killer (NK) en el Síndrome de Sjögren<sup>(26)</sup> contribuiría a la aparición de Linfomas de células B en algunos individuos. Como se sabe, las células NK reaccionan contra células blanco infectadas por virus<sup>(26)</sup> y son también cruciales en la defensa inmune contra la enfermedad maligna<sup>(26)</sup>.

La inmunofluorescencia muestra la presencia de Factor Reumatoide alrededor de las células plasmáticas del infiltrado, lo que demuestra que es segregado allí. En estadios finales

hay una atrofia total con fibrosis y sustitución por tejido  
graso.



## AFECCION DE OTRAS GLANDULAS EXOCRINAS

### TRACTO GASTROINTESTINAL

La sequedad de la boca, faringe y esófago produce disfagia; ocasionalmente se producen membranas como en el síndrome de Plummer-Vinson en ausencia de ferropenia. La biopsia gástrica muestra infiltrado inflamatorio crónico de la mucosa.

En el Síndrome de Sjögren primario se han descrito una serie de disfunciones esofágicas<sup>(15)(16)</sup> en la tercera parte de los pacientes: aperistaltismo, ondas terciarias trifásicas, contracciones pequeñas. Son alteraciones totalmente inespecíficas. No existe correlación entre el tipo de alteración esofágica y ningún parámetro clínico, analítico o grado de alteración en la biopsia .

### PANCREAS

Se puede producir pancreatitis aguda o crónica e incluso se encuentran calcificaciones en la necropsia.

### HIGADO

Los hallazgos más comunes son la hepatomegalia, las anomalías funcionales (el aumento de la F.A. es lo más fre-

cuenta), la infiltración linfocitaria hepática, la hepatitis crónica agresiva. COLL et al<sup>(37)</sup> encuentran datos de S.S. en el 91 % de 11 pacientes con C.B.P. En una ampliación posterior de esta serie la incidencia baja al 71 %. HURTADO FERNANDEZ-LLAMAZARES et al<sup>(38)</sup> describen otro caso de C.B.P. y una Hepatitis colostática asociada a un S.S.

#### RINON

Estos pacientes pueden desarrollar defectos tubulares latentes o evidentes renales, tales como diabetes insípida o acidosis tubular renal, y también defectos globales de la función tubular<sup>(39)(40)</sup>. La biopsia suele mostrar un infiltrado intersticial de linfocitos y células plasmáticas con nefrocalcinosis y atrofia tubular. La iniciación de este proceso está mediado por complejos inmunes.

SHUNICHI SHIOZAWA et al<sup>(41)</sup> estudian 17 pacientes con S.S. sin manifestaciones clínicas de enfermedad renal. La reabsorción tubular de fosfatos estaba disminuida en el 35.3 % de los casos, y la reabsorción tubular máxima de fosfatos era baja en el 47.1 % de los enfermos, con excreción de calcio y niveles de PTH normales, lo que indica un defecto renal intrínseco en el manejo del fosfato.

Se han descrito casos de glomerulonefritis por complejos inmunes en pacientes sin Lupus asociado<sup>(7)(42)(43)</sup>, aunque



esta patología siempre nos debe hacer descartar LES o Crioglobulinemia Mixta asociada.

#### MANIFESTACIONES CUTANEAS

- Sequedad de la piel (xeroderma)
- Sequedad genital: se produce por afectación de las glándulas apocrinas de los genitales externos (vulva y vagina) que llega a producir dispareumia.
- Erupciones alérgicas secundarias a drogas.
- En alguna ocasión el síntoma de presentación puede ser una púrpura episódica que afecta a los miembros inferiores, a veces precedida de prurito u otros síntomas prodrómicos
- El fenómeno Raynaud se ve en el 20% de los pacientes.
- Las lesiones vasculíticas con úlceras en las piernas pueden aparecer aún en ausencia de Artritis Reumatoide asociada

#### AFECTACION DE ORGANOS NO EXOCRINOS

##### TIROIDES

Estos pacientes tienen una mayor incidencia de tiroiditis autoinmune<sup>(44)</sup>. En el 40% de los pacientes se encuentran

anticuerpos antitiroglobulina. El 5% de los pacientes tienen una tiroiditis crónica de Hashimoto, el hipotiroidismo clínico es raro.

#### DIABETES MELLITUS

No existe una mayor incidencia que en la población general.

#### ALTERACIONES NEUROLÓGICAS Y PSIQUIÁTRICAS

La incidencia de afectación neurológica en el Síndrome de Sjögren se ha estimado en un 10 %<sup>(45)</sup>.

Se han implicado dos posibles mecanismos en su patogénesis: la infiltración directa del tejido neural por células mononucleares y la vasculitis.

Se han comunicado varios casos de afectación de nervios craneales, la más frecuente es la neuropatía del trigémino de forma aislada. También se han descrito neuropatías periféricas sensitivas y/o motoras, y así F. GRAUS<sup>(46)</sup> describe dos nuevos casos de neuropatía sensitiva por lesión del ganglio raquídeo posterior en un Síndrome de Sjögren primario, y KENNET<sup>(47)</sup> tres casos de neuropatía sensitiva crónica.

La neuropatía del V al producir dolor facial y disminución de la sensibilidad contribuye a hacer más penosa la molestia oral provocada por la sequedad.

Recientemente se han comunicado enfermedades locales y difusas del cerebro y anormalidades de la médula espinal asociadas al Síndrome de Sjögren. En la serie de ALEXANDER et al.<sup>(45)(46)</sup> se documentan afecciones focales y difusas, centrales y periféricas comparables a las que se observan en el L.E.S., junto con una alta incidencia de vasculitis periférica en relación con anticuerpos anti Ro/SS-A, que hacen pensar en éste como el posible mecanismo patogénico.

J.E. FERREIRO<sup>(47)</sup> describe el caso de una mujer con Síndrome de Sjögren primario con afectación pulmonar (Neumonitis intersticial) que desarrolló una parálisis facial supranuclear y paresia de la extremidad superior derecha. La TAC y el EEG fueron normales, el análisis del LCR mostró 81 células/ml, todas ellas linfocitos. La angiografía cerebral reveló múltiples áreas de dilatación arterial que alternaban con áreas de estenosis en ramas de la arteria cerebral media y cerebral anterior. Estos hallazgos fueron interpretados como secundarios a vasculitis cerebral.

K.L.MALINOW<sup>(50)</sup> et al publican una serie de 30 pacientes con Síndrome de Sjögren que desarrollaron complicaciones neuropsiquiátricas. En estos pacientes encontraron alteraciones de la afectividad, personalidad, ansiedad, somatizaciones, disociaciones y psicosis. Todos los pacientes tenían una o más alteraciones psiquiátricas. La alteración más frecuentemente encontrada fue la depresión, junto con los estados de ansiedad, alteraciones de la memoria, concentración, etc; 27

de estos enfermos desarrollaron al mismo tiempo complicaciones neurológicas, multifocales en la mayoría de los casos. La mayoría de los pacientes con alteraciones psiquiátricas y neurológicas tenían afectación extraglandular (digestiva, renal, pulmonar, enfermedad tiroidea, poliartritis, etc). Similares resultados encuentran ANGELOPOULOS et al<sup>(51)</sup> en una serie de 32 mujeres con SSP.. VITALI et al<sup>(52)</sup> responsabilizan a estas alteraciones de la alta incidencia de síndrome fibromiálgico que se da en estas enfermas.

ALEXANDER E.L. et al<sup>(53)</sup> publican una serie de 20 pacientes con Síndrome de Sjögren primario y afectación del S.N.C. cuyos hallazgos neurológicos, anormalidad de los potenciales evocados y perfil del L.C.R. semeja una Esclerosis Múltiple, de hecho, todos y cada uno de los pacientes cumple criterios de Esclerosis Múltiple definida.

Miastenia gravis. Se han descrito en casos de Síndrome de Sjögren con Artritis Reumatoide<sup>(54)</sup>.

#### ENFERMEDAD MUSCULAR

La polimiositis se puede asociar al Síndrome de Sjögren y puede producirse afectación muscular focal<sup>(54)</sup>.

Independientemente de que exista una Polimiositis asociada puede haber una miositis indolente, que rara vez progresa hacia la atrofia muscular y la fibrosis; los enzimas

musculares no suelen estar alterados. SERRATRICE, G. et al<sup>1959</sup> estudian la patología muscular de 16 pacientes con S.S. Sólo dos enfermos tuvieron E.M.G. normal. Existía infiltrado inflamatorio y atrofia perifascicular en sólo uno de los casos. Una atrofia de fibras tipo II estuvo presente en 7 casos. En M.E. sólo se observaron alteraciones menores y la estructura interna de la mitocondrias fue normal.

La debilidad muscular en estos pacientes también puede deberse a desequilibrios electrolíticos, nefrocalcinosis y caracteres clínicos de acidosis tubular renal.

#### ENFERMEDAD ARTICULAR

Entre 1/2 y 2/3 de los pacientes con Síndrome de Sjögren tienen una enfermedad del tejido conectivo asociada, habitualmente una Artritis Reumatoide<sup>1959, 1960</sup>. Autores como ANDONOPOULOS et al<sup>1959</sup> que estudiaron la incidencia de S.S. en 143 pacientes con A.R. concluyen diciendo que la asociación es frecuente, benigna y a menudo subclínica, por lo que se requiere una biopsia labial positiva y otros test específicos para su diagnóstico. Independientemente de la Artritis Reumatoide puede haber una poliartritis no erosiva recidivante que afecta rodillas y codos, esta artritis es episódica y de mediana intensidad y no causa daño residual articular. Se postula que está mediada por complejos inmunes

como el resto de las manifestaciones extraglandulares del síndrome.

VILLIAUMEY et al<sup>1972</sup> comunicaron 6 casos de artropatía de Jaccoud en pacientes con SS primario, por lo que concluyen diciendo que ésta debe ser considerada como un síndrome asociado a diferentes procesos inflamatorios.

R. SHUCKETT et al<sup>1969</sup> describen 5 casos de mujeres postmenopausicas con historia de Poliartrosis nodular primaria, tres de ellas con queratoconjuntivitis seca y dos con Síndrome de Sjögren completo, que desarrollaron un cuadro poliarticular inflamatorio que afectó a carpos, IFP e IFD con importantes cambios erosivos en la radiología y subluxaciones semejantes a la Artritis Reumatoide. Los autores se plantean el que estos casos sean verdaderos Síndromes de Sjögren por la baja incidencia de factor reumatoideo (1 caso), baja incidencia de SS-A/Ro (sólo 1 caso). Los autores se inclinan más hacia una Poliartrosis Nodular con una base inmunologica no bien definida.

#### VASCULITIS

El Síndrome de Sjögren ocasionalmente se puede asociar a una PAN. Los pacientes con Síndrome de Sjögren severo pueden desarrollar una vasculitis de pequeños y medianos vasos que

se puede manifestar como ulceraciones cutáneas o neuropatía periférica. Se suele asociar a anticuerpos anti-Ro/SS-A<sup>(45)</sup>

Según los estudios de MOUTSOPOULOS et al<sup>(50)(51)</sup> las lesiones vasculíticas aparecen varios años después del diagnóstico de la enfermedad y se presenta como síntomas constitucionales y manifestaciones sistémicas (extraglandulares). Los órganos más comúnmente afectados por la vasculitis son la piel, SNP, riñón, tracto gastrointestinal y músculos. En contraste con la PAN, esta forma de vasculitis sistémica no se asocia a cambios angiográficos.

Las lesiones vasculíticas pueden tener una apariencia histológica muy variable<sup>(52)</sup>, pudiéndose agrupar en 4 categorías mayores: 1) Vasculitis necrotizante aguda, 2) Vasculitis leucocitoclástica, 3) Vasculitis linfoide, 4) Endarteritis obliterante. La vasculitis necrotizante aguda y la endarteritis obliterante afectan arterias musculares de pequeño y mediano tamaño, mientras que las vasculitides leucocitoclástica y linfoide afectan capilares y venulas.

#### FENOMENO DE RAYNAUD

Es un hallazgo frecuente (20%) en pacientes con Síndrome de Sjögren independientemente de que se asocie o no a una esclerodermia u otra enfermedad del tejido conectivo.

## ALERGIA A DROGAS

Los pacientes con Síndrome de Sjögren con frecuencia presentan sensibilidad a la Penicilina<sup>(1)</sup>, al Oro y a otros fármacos, de tal forma que si un paciente con Artritis Reumatoide presenta intolerancia al Oro nos debe hacer pensar en un Síndrome de Sjögren.

## HALLAZGOS DE LABORATORIO

- La V.S.G. suele estar elevada en un 50-65% de los casos según las series<sup>(2)(3)(4)</sup>.
- Anemia normocítica normocrómica, otras veces hipocrómica como en otras enfermedades inflamatorias crónicas<sup>(5)(6)(7)(8)(9)</sup>.
- La leucopenia y la trombopenia son menos frecuentes<sup>(10)(11)</sup>.
- La eosinofilia se comunica como un hallazgo muy frecuente.
- El Factor Reumatoideo está presente en el 90% - 76 % de los sueros<sup>(12)(13)(14)(15)(16)</sup> si se utiliza como antígeno inmunoglobulinas humanas F II combinadas, y en un 75% si se utilizan gammaglobulinas de conejo. El Factor Reumatoideo suele desaparecer o disminuir cuando se desarrolla un Linfo-



ma<sup>1974</sup>, ELKON et al<sup>1974</sup> encuentran una alta incidencia de Factor Reumatoideo (FR) IgA en los pacientes con S.S. primario, siendo este hecho muy raro o excepcional en otras conectivopatías, incluida la A.R.

- Elevación difusa de las inmunoglobulinas séricas, pudiendo llegar a producir un síndrome de hiperviscosidad<sup>(1974)</sup>. La inmunoglobulina que más se suele elevar es la IgG<sup>(1974)</sup>. La hipogammaglobulinemia se ha comunicado en pacientes que han desarrollado un linfoma<sup>(1974)</sup>. En algunos pacientes puede producirse una crioglobulinemia, en particular en los pacientes que desarrollan una glomerulonefritis o Pseudolinfoma, y frecuentemente es de tipo mixto Igm-IgG. TZIOUFAS et al<sup>(1974)</sup> demuestran crioglobulinas en el 37 % de los pacientes con SS, correspondiendo estas a IgM kappa monoclonal (Factor Reumatoideo monoclonal). La presencia de crioglobulinas se correlacionó con una mayor afectación extraglandular y con una mayor incidencia de anticuerpos anti-Ro (SS-A) y FR IgM.

- El 15% de los pacientes tienen una elevación de la amilasa salivar. Los valores de amilasa salivar no se correlacionan con ningún dato clínico o de laboratorio en este síndrome.

SWAAK A.J.G.<sup>1974</sup> ha estudiado los niveles de beta-2-microglobulina en la saliva de pacientes con SSP y SSS encontrándolos significativamente elevados respecto a la

población sana, por lo que su determinación podría usarse en estos pacientes como test diagnóstico no invasivo.

- Los niveles de inmunocomplejos circulantes están elevados en el Síndrome de Sjögren y la depuración de estos a cargo del sistema reticuloendotelial es deficiente<sup>(15)</sup>.

La determinación de inmunoglobulinas en la saliva es para algunos autores como AMOR et al<sup>(16)</sup>, un test de valor superior al de Schirmer o el Rosa de Bengala, y semejante a la sialografía. Las tasas de IgG e IgM en la saliva se correlacionan directamente con el grado de infiltración linfocítica en la biopsia. Su determinación es útil tanto para el diagnóstico como para el seguimiento de la enfermedad

- Anticuerpos no órgano-específicos. El autoanticuerpo que se encuentra con más frecuencia en el Síndrome de Sjögren es el FR, sobre todo si va asociado a una Artritis Reumatoide.

La prevalencia de ANA en el Síndrome de Sjögren se estima en torno a un 68-38%<sup>(17)</sup>. Los ANA en el Síndrome de Sjögren van dirigidos específicamente contra el DNA-Histona dando un patrón de fluorescencia homogéneo. Otros patrones que podemos encontrar y que son menos específicos son el nucleolar y el moteado. El patrón moteado suele ser debido a anticuerpos anti SS-B.

En los pacientes con Síndrome de Sjögren se pueden encontrar tres sistemas de antígeno-anticuerpo: SS-A, SS-B y SS-C (RANA).

Los SS-A y SS-B son más específicos del síndrome sicca y el SS-C es más específico de Síndrome de Sjögren asociado a Artritis Reumatoide. Estos tres anticuerpos no se dan en otras enfermedades del tejido conectivo, excepto en el Lupus eritematoso que podemos encontrar SS-A.

En la serie de HARLEY<sup>(7)</sup> todos los pacientes con S.S. Primario son SS-A y SS-B positivos, los negativos se dan más frecuentemente entre los pacientes con S.S. Secundario a A.R.. Existe una estrecha relación entre los títulos de SS-A y SS-B, y a su vez la presencia de estos autoanticuerpos se relaciona con hipergammaglobulinemia, púrpura, leucopenia, linfopenia y títulos altos de Factor Reumatoideo. También ALEXANDER<sup>(48)</sup> en su serie encuentra una estrecha relación entre anticuerpos anti-SS-A y enfermedad extraglandular (vasculitis, púrpura, linfadenopatías) y anomalías hematológicas (anemia, leucopenia, trombopenia).

Los títulos de SS-A se suelen mantener estables a lo largo de la evolución de la enfermedad y se elevan cuando hay degeneración hacia un proceso linfoproliferativo.

Los títulos de SS-B fluctúan ampliamente a lo largo de la enfermedad, cayendo durante el tratamiento con corticoides.



En la serie de HUGHES et al<sup>178</sup> los anticuerpos anti-SS-A se dan en 42 casos de S.S. Primario, y sólo son positivos en 8 casos de L.E.S. y 3 casos de E.M.T.C. Los anticuerpos anti-SS-B son positivos en 75 casos de S.S. Primarios, en 24 L.E.S. y en 17 E.M.T.C., y en un pequeño número de otras conectivopatías.

Los anticuerpos antimitocondria se pueden encontrar en el 10% de los pacientes con síndrome sicca y cuando existen indican que hay afectación hepática (frecuentemente una asociación con una Cirrosis Biliar Primaria)<sup>179</sup>.

- Anticuerpos organo-específicos. Los anticuerpos anti-células ductales se encuentran en el 20-30% de los pacientes con Síndrome de Sjögren asociado a Artritis Reumatoide<sup>180,181</sup>. Este anticuerpo sólo reacciona contra el epitelio ductal de las glándulas lacrimales y salivares. La presencia de estos anticuerpos se correlaciona con infiltrados linfoides menos intensos. Se cree que estos anticuerpos actuarían como anticuerpos bloqueantes. Su presencia no se correlaciona con la severidad de la enfermedad.

Se han descrito también anticuerpos específicos contra el epitelio ductal del páncreas, contra células del tiroides<sup>182</sup>, contra células parietales gástricas<sup>183</sup>, anticuerpos antitiroglobulina en el 35% de los pacientes etc.

En resumen los pacientes con Síndrome de Sjögren asociado a Artritis Reumatoide tienen<sup>(64)</sup>:

- Anticuerpos contra las células ductales salivales.

- Anticuerpos anti-SS-C (RANA).

- " anti-SS-A y SS-B negativos.

Los pacientes con Síndrome de Sjögren primario son SS-A o SS-B positivos y no tienen anticuerpos contra la células ductales.

- Características de los infiltrados de linfocitos. En las lesiones iniciales predominan los linfocitos B y células plasmáticas, posteriormente son sustituidos por linfocitos T que producen la destrucción de los acinis.

Numerosos hallazgos sugieren que en el Síndrome de Sjögren existe una hiperactividad de las células B con o sin alteraciones de la inmunoregulación, lo cual se manifiesta por hechos como hipergammaglobulinemia, aumento de los anticuerpos no orgánicos (Factor Reumatoideo, ANAs). La causa de esta anomalía es desconocida, los estudios apuntan hacia la producción de anticuerpos antilinfocitos específicos contra las células T-Supresoras, lo cual perpetúa la hiperactividad de las células B.

Esta hiperactividad de las células B es policlonal.

El número absoluto de Linfocitos T y B en sangre periférica es normal en el Síndrome de Sjögren primario y secundario según algunos autores, para otros autores como FOX et al.<sup>1989</sup> hay una disminución de las células OKT8 circulantes y en los infiltrados tisulares, con un predominio de OKT4 y un aumento del cocientes OKT4/OKT8. Se ha visto que en los pacientes con afectación extraglandular hay una disminución de las células T con receptores para la porción Fc de las IgG (TG). Esto mismo ocurre en los pacientes con LES. En el Síndrome de Sjögren este defecto es reversible y debido a factores bloqueantes séricos.

Algunos pacientes con S.S. desarrollan manifestaciones clínicas de enfermedad mediada por inmunocomplejos. Los inmunocomplejos se encuentran en un gran porcentaje de pacientes con S.S. Diversos autores han estudiado el sistema retículo endotelial de estos pacientes demostrando que existe un retraso en el aclaramiento de inmunocomplejos circulantes por una alteración del receptor Fc de las células del SRE. Esto va a producir secundariamente un depósito de inmunocomplejos en los tejidos y una injuria inmunológica. Se postulan varias teorías como causantes de este defecto: en primer lugar podría deberse a un defecto primario en el receptor, o lo que es más probable, a la presencia de factores séricos bloqueantes de estos receptores.

## FACTORES GENETICOS

El HLA-DW3 está asociado con síndrome sicca en el 69% de los casos<sup>(64)</sup>, de igual forma que el HLA-B8. Hay descritos en la literatura varios casos de Síndrome de Sjögren familiares. J.D.REVEILLE et al<sup>(74)</sup> estudian la incidencia familiar del S.S. y su posible ligazón con el HLA. Encuentran un exceso de incidencia de HLA DR<sub>2</sub> y DR<sub>3</sub> (por lo que cabría esperar por la herencia mendeliana). Los autores concluyen que el S.S. surge de una interacción de factores ligados al HLA y no ligados al HLA.

MARTIN L. et al<sup>(75)</sup> describen otros dos casos familiares asociados a Crioglobulinemia y Glomerulonefritis.

Los primeros estudios que se realizaron<sup>(76)</sup> mostraron una asociación con el HLA-B8. Posteriormente se vió que la asociación entre Síndrome de Sjögren y HLA-B8 y DW-3 era positiva sólo en los casos de S.S.P. y no se cumplía en los casos de Síndrome de Sjögren asociado a Artritis Reumatoide, que por el contrario si se asociaba a HLA-DW-4 (lo mismo que en la Artritis Reumatoide sin Síndrome de Sjögren).

## ETIOLOGIA INFECCIOSA

Los pacientes con Síndrome de Sjögren tienen niveles altos de IgM contra el Citomegalovirus. Varios estudios de

microscopia electrónica han demostrado partículas semejantes a virus en los endotelios renales y de glándulas salivares.

S. WHITTINGHAM et al<sup>(76)</sup> en 1985 publicaron el caso de una mujer de 18 años que desarrolló un Síndrome de Sjögren primario inmediatamente después de una Mononucleosis infecciosa, teniendo como factor genético predisponente un HLA-B-8.

A la vista de todos estos conocimientos actuales COLL<sup>(77)</sup> propone la siguiente teoría patogénica: en una población genéticamente predispuesta (en relación al sistema HLA-DR), una serie de estímulos (virus de Epstein-Barr, Citomegalovirus u otros) determinarían una alteración de los mecanismos inmunes, con infiltración de células T y B. El predominio de células T-cooperadoras<sup>(78)</sup> induciría la síntesis local de inmunoglobulinas y su consecuente formación de inmunocomplejos. El déficit funcional de los receptores Fc<sup>(79)</sup> y su bloqueo por inmunocomplejos, favorecería la perpetuación de la enfermedad inmune. Así mismo el déficit funcional de las células NK<sup>(80)</sup> en el infiltrado glandular podría estar implicado en la tendencia al desarrollo de procesos linfomatosos. Esta misma teoría es sustentada por otros muchos autores<sup>(77)(78)</sup>.

Diferencias clínicas del Síndrome de Sjögren en presencia o ausencia de Artritis Reumatoide.



MOUTSOPOULOS et al<sup>1979</sup> estudiaron 22 pacientes con Síndrome de Sjögren primario y 21 pacientes con Síndrome de Sjögren asociado a Artritis Reumatoide. Sugieren que se trata de dos enfermedades distintas; y así en el Síndrome de Sjögren primario hay una mayor incidencia de parotiditis recurrente, fenómeno de Raynaud, púrpura, esplenomegalia, linfadenopatías y afectación renal. Al igual que otros autores encuentran así mismo diferencias genéticas (mayor frecuencia de HLA-B-8 en el primario) e inmunológicas (mayor frecuencia de SS-B en el primario).

Los autores comparan el Síndrome de Sjögren asociado a Artritis Reumatoide con la enfermedad del injerto contra el huésped, en la que también se produce una infiltración de los órganos por linfocitos activados que los destruyen.

El Síndrome de Sjögren primario sería un desorden inmunológico condicionado por genes específicos que median la respuesta inmune.

El Síndrome de Sjögren secundario es una enfermedad producida por la activación linfocitaria crónica que se deriva de la enfermedad de base.

La edad media del diagnóstico es similar en ambos grupos de pacientes.

En los pacientes con S.S.S. a Artritis Reumatoide la enfermedad articular precede varios años (2-40) al desarrollo del síndrome seco.

No existen diferencias en los dos grupos en cuanto a presencia de factor reumatoideo, inmunoglobulinas séricas, o niveles de complemento.

No se encuentran diferencias histopatológicas en las biopsias labiales de ambos grupos de pacientes.

Diferencias entre el Síndrome de Sjögren primario y asociado a LES<sup>1792</sup>.

En general en los pacientes con Síndrome de Sjögren y LES las manifestaciones clínicas son más severas (afectación renal, articular, poliserositis, etc). Por el contrario los pacientes con Síndrome de Sjögren primario desarrollan con más frecuencia vasculitis cutánea, afectación del sistema nervioso periférico, enfermedad renal túbulo-intersticial, enfermedad pulmonar, adenopatias y hepatoesplenomegalia.

Inmunológicamente estos dos grupos de paciente también son diferentes, los pacientes con LES tienen una alta incidencia de Anticuerpos anti-DNA-nativo, lo cual es excepcional en el Síndrome de Sjögren primario. En ambos grupos están presentes los anticuerpos frente a antígenos extraíbles del

núcleo, pero son de diferentes tipos en cada grupo: en el LES encontramos una menor incidencia de SS-A, SS-B y SS-C, sin embargo en el Síndrome de Sjögren primario no se encuentra el Sm, que es específico del LES

Genéticamente existen similitudes en los dos grupos de pacientes ya que en ambos hay una alta incidencia de HLA-DW-3.

#### TRATAMIENTO

El 50% de los pacientes con síndrome sicca tienen notable mejoría con la instilación de lágrimas artificiales de metil-celulosa, además de que se previenen las complicaciones locales. Las complicaciones oculares (ulceraciones, perforaciones,) requieren cuidados oftalmológicos intensivos.

VERGES ROGER et al<sup>(10)</sup> estudiaron el efecto de la instilación de eoisin, bromhexina y suero fisiológico en pacientes con xeroftalmía no encontrando diferencias significativas entre los fármacos estudiados, y ninguno de ellos demostró evidencia de mejoría en ninguno de los parámetros evaluados. Tampoco otros autores (IKEDO et al<sup>(11)</sup>) encuentran mejoría de la xeroftalmía al comparar la bromhexina con un placebo.

Los pacientes con un flujo lacrimal muy escaso pueden beneficiarse de la oclusión del conducto nasolacrimal por electrocoagulación.

Periodicamente deben hacerse cultivos para despistar infecciones bacterianas y/o micóticas subclínicas<sup>(12)(13)</sup>.

La xerostomia es muy difícil de tratar, lo más efectivo suele ser un incremento en la ingesta de líquidos. El cuidado de la boca es fundamental por la alta incidencia de caries y candidiasis.

La sequedad nasal se puede aminorar con instilación de suero salino.

La sequedad de piel raramente tiene la suficiente severidad como para justificar un tratamiento, pero la sequedad vaginal produce dispareunia que usualmente responde a lubricantes locales en forma de gel.

El tratamiento de una conectivopatía asociada o cualquier otra complicación no difiere del caso en que no esté asociada a un Síndrome de Sjögren, salvo por la eventualidad ya comentada de que estos pacientes presentan con frecuencia reacciones alérgicas a diversos fármacos<sup>(14)</sup>.

Algunos autores comunican muy buenos resultados con Ciclofosfamida en el Síndrome de Sjögren y sus complicaciones incluido el pseudolinfoma<sup>(13)(14)(15)</sup>.

DROSOS et al<sup>(16)</sup> estudiaron el efecto de la Ciclosporina A en pacientes con SSP durante un periodo de 6 meses. Al final del estudio sólo hubo una ligera mejoría de la sequedad bucal subjetiva, el resto de la sintomatología no mostró variaciones, al igual que el resto de parámetros biológicos e inmunológicos. En la biopsia de glándula salivar menor se observó una detención de la progresión en comparación con el grupo control.

MANIFESTACIONES PULMONARES DEL SINDROME DE SJOGREN

El Síndrome de Sjögren es una enfermedad inflamatoria autoinmune que se caracteriza por una infiltración de células mononucleares en las glándulas exocrinas. Infiltrados similares pueden invadir las vísceras, dando lugar a las manifestaciones extraglandulares de la enfermedad. El pulmón puede ser una de estos órganos afectados por el proceso.

El primer caso de afectación pulmonar en un paciente con S.S. fue descrito por ELLMAN y WEBER en 1951<sup>(1)</sup> en un enfermo con pleuritis y tos crónica que los autores relacionan con sequedad de la mucosa bronquial. En la biopsia se documentaron alteraciones de la mucosa y submucosa de todo el tracto respiratorio similares a los cambios presentes en las glándulas lacrimales y salivares.

En posteriores estudios se reconocieron las alteraciones del "parénquima" pulmonar como "enfermedades asociadas" al S.S.. Estudios más recientes han encontrado también cambios patológicos de las vías aéreas<sup>(2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17,18,19,20,21,22,23,24,25,26,27,28,29,30,31,32,33,34,35,36,37,38,39,40,41,42,43,44,45,46,47,48,49,50,51,52,53,54,55,56,57,58,59,60,61,62,63,64,65,66,67,68,69,70,71,72,73,74,75,76,77,78,79,80,81,82,83,84,85,86,87,88,89,90,91,92,93,94,95,96,97,98,99,100)</sup>.

La prevalencia general de las alteraciones pulmonares en el S.S. varía considerablemente de unas series a otras según se empleen criterios clínicos, radiológicos, funcionales o patológicos para diagnosticar la enfermedad pulmonar. STRIMLAN et al<sup>(1)</sup> han estimado esta prevalencia en el 9 % de los casos, de un total de 343 casos revisados por los autores.

- Bronquitis
- Bronquiectasias
- Afectación de vías aéreas pequeñas

2- Afectación del parénquima pulmonar

- Infiltrados linfoplasmocitarios

Benignos

Pseudolinfomas

Linfomas

- Alveolitis fibrosante o fibrosis intersticial difusa
- Neumonias de repetición.
- Vasculitis
- Amiloidosis

3- Afectación pleural

4- Miopatía diafragmática.

5- Otras

De todos estos procesos, sólo la sequedad del árbol traqueo-bronquial y la infiltración linfocítica del parénquima pulmonar parecen ser específicas del S.S. (G.W. HUNNINGHAKE<sup>(1950)</sup>), y son difíciles de documentar en otras enfermedades del tejido conectivo, a menos que coexistan con un S.S.. Ambas entidades se asocian con infiltración tisular por células de estirpe linfocítica.



La mayoría de sus enfermos con afectación pulmonar son S.S. secundarios (13 A.R., 5 L.E.S., 1 P.M., 2 vasculitis necrotizantes sistémicas), sin haber hecho distinción entre ellos a la hora del análisis estadístico.

Otros autores como MONTEAGUDO et al<sup>(\*)</sup> dan una incidencia del 26 % incluyendo sequedad nasal, bronquitis, pneumonitis y disminución de la función ventilatoria. S.H. CONSTANTOPOULOS<sup>(\*\*)</sup> encuentra afectación pulmonar en el 75 % de 36 pacientes con S.S. primario valorados de acuerdo a parámetros clínicos, funcionales, radiológicos e histológicos.

La mayoría de los autores<sup>(\*\*\*)</sup> están de acuerdo en dividir la afectación pulmonar del S.S. en dos grupos mayores:

1- Alteraciones relacionadas con la enfermedad reumática primaria.

2- Alteraciones pleuro-pulmonares específicas del S.S.

Independientemente de la división anterior, la afectación pulmonar puede sistematizarse como sigue, según los hallazgos de una revisión de la literatura inglesa realizada por STRIMLAN<sup>(\*\*\*)</sup>:

1- Afectación de las vías aéreas:

- Afectación de vías aéreas superiores

La afectación pulmonar suele ir asociada a otras manifestaciones extraglandulares del S.S. (renales, nerviosas, vasculitis, etc). Para autores como CONSTANTOPOULOS<sup>(10)</sup>, no existen diferencias clínicas ni serológicas entre los pacientes con y sin afectación respiratoria.

#### AFECTACION DE LAS VIAS AEREAS

La infiltración linfoplasmocitaria de las glándulas mucosas traqueobronquiales se produce en la mayoría de los pacientes con S.S.<sup>(11)</sup> El resultado es la atrofia de estas glándulas. En la vía aérea pequeña se producirían impactaciones de moco espeso que taponan las vías produciendo atelectasias e infecciones secundarias.

En la literatura pasada (K.J. BLOCH 1965<sup>(12)</sup>) se enfatiza en la sintomatología del tracto respiratorio superior en el S.S. (rinitis seca, sequedad faríngea, disfonía recurrente o crónica, tos crónica no productiva), todo ello como resultado de la infiltración linfocítica de la cavidad nasofaríngea y traqueal<sup>(13)(14)(15)(16)</sup>.

A.J. FAIRFAX<sup>(17)</sup> en su serie de 17 pacientes con S.S. con afectación pulmonar encuentran 6 pacientes (35 %) con alteraciones de la vía aérea manifestada en forma de Bronquitis Crónica (4 pacientes), Bronquiectasias (2 pacientes) o asma. Estos autores intentan valorar la importancia de la sequedad

traqueobronquial en la generación de patología pulmonar midiendo el aclaramiento mucociliar de partículas de poliestireno marcadas con Tc-99m en comparación con controles normales.

El resultado obtenido es que el aclaramiento global del pulmón está acelerado en los pacientes con S.S. en comparación con los controles normales, siendo el aclaramiento de la vía aérea central normal.

Estos resultados han sido interpretados por los autores como un fallo en la penetración periférica del radioaerosol comparado con los controles.

Este mismo patrón de aclaramiento ha sido descrito en pacientes con obstrucción de vías aéreas pequeñas (asmáticos), y la disminución de la penetración periférica del aerosol ha sido usado como un índice sensible de obstrucción de vía aérea pequeña.

En su experiencia las curvas flujo/volumen muestran un colapso volumen-dependiente en 9 de 11 pacientes testados indicando muy posiblemente estrechamiento de vías aéreas pequeñas.

En la serie de STRIMLAN et al<sup>(1980)</sup> no se informa de ningún paciente con patrón obstructivo de función pulmonar (de 18

estudiados en este aspecto), aunque 4 pacientes sufrieron Bronconeumonías documentadas por examen anatomopatológico.

H.M. MOUTSOPOULOS<sup>(52)</sup> en su revisión de las manifestaciones extraglandulares del S.S. tampoco hace referencia a patología de las vías aéreas.

C. VITALI et al<sup>(53)</sup> estudian 40 pacientes con S.S. (20 primarios y 20 secundarios), encontrando en ellos alteraciones de los parámetros que son indicativos de afectación de las vías aéreas pequeñas, de la capacidad de difusión o de ambos. En general estas alteraciones son más severas en los pacientes que presentan la forma secundaria de la enfermedad. La capacidad de difusión es significativamente peor en aquellos enfermos con fenómeno de Raynaud, lo cual hablaría a favor de un mecanismo vasoespástico de lesión pulmonar en el S.S.

El defecto ventilatorio obstructivo fue la única alteración encontrada por H.H. NEWBALL et al<sup>(54)</sup> en 6 de sus 13 pacientes con S.S. primario. I. SEGAL et al<sup>(55)</sup> documentan obstrucción de la vía aérea en 7 de sus 20 pacientes, sin establecer diferencias entre enfermedad primaria o secundaria. Las biopsias realizadas en estos pacientes muestran infiltración pulmonar linfoide y atrofia de las glándulas de las pequeñas vías aéreas.

En la revisión de CONSTANTOPOULOS<sup>(195)</sup> la afectación de las vías aéreas es aproximadamente el 50 % de la afectación respiratoria, incluyendo enfermedad de las vías aéreas pequeñas (la más frecuente), obstrucción de las vías aéreas superiores y sequedad de vías aéreas superiores documentada por broncoscopia.

#### ENFERMEDAD INTERSTICIAL LINFOIDE

La infiltración linfoide extraglandular del pulmón es un proceso relativamente infrecuente, aunque la incidencia varía según las series revisadas<sup>(196)</sup>.

Las radiografías de tórax normalmente revelan un infiltrado difuso reticulonodular o nódulos pulmonares coalescentes, indistinguibles de los que pueden verse en un pulmón reumatoideo<sup>(197)</sup>.

Los estudios de función pulmonar muestran un patrón restrictivo con pérdida de volúmenes pulmonares y disminución de la capacidad de difusión.

Desde el punto de vista anatomopatológico se incluye un amplio espectro que abarca desde procesos benignos como la neumonitis intersticial linfoide, al Linfoma, pasando por el pseudolinfoma o la granulomatosis linfomatoidea.

H.H. NEWBALL et al<sup>(194)</sup> en su serie de 13 pacientes con S.S. primario no encuentran ningún caso con restricción respiratoria, aunque documentan un Linfoma pulmonar y un Pseudolinfoma. Atribuyen esta baja incidencia de patrones restrictivos a que ninguno de sus pacientes tenía una conectivopatía asociada.

En la serie de I. SEGAL<sup>(195)</sup> no hay ningún caso de enfermedad pulmonar linfoide documentado con biopsia pulmonar, aunque el 15 % de sus pacientes (3 casos) presentan patrones respiratorios restrictivos y radiología de torax compatible con infiltración linfoide.

C.V. STRIMLAN et al<sup>(196)</sup> aportan la serie más amplia de las revisadas, completando todos los casos con estudio anatomopatológico. Tres pacientes de esta serie presentan Neumonitis Intersticial Linfoide Benigna, dos de ellos con Amiloidosis asociada; la duración del S.S. en estos 3 pacientes osciló entre 5 y 23 años. La enfermedad se manifiesta por tos y disnea de esfuerzo. Los hallazgos radiológicos de estos 3 pacientes varían desde un infiltrado intersticial fino a grueso. Todos ellos mostraron restricción en las pruebas funcionales respiratorias.

Dos pacientes de esta misma serie<sup>(196)</sup> desarrollaron un Pseudolinfoma pulmonar. En uno de ellos se pudo documentar una caída en la cuantificación de las gammaglobulina y título de F.R. que se negativizó. La evolución fue mala hacia un

Linfoma Maligno generalizado a pesar de tratamiento agresivo inmunosupresor. La radiografía fue semejante a la de los pacientes con infiltrados benignos.

Según los autores, los pacientes con S.S. Primario tienen más riesgo de malignización de estos infiltrados que los pacientes con otra conectivopatía asociada. De sus 4 pacientes con Linfomas malignos, sólo uno tenía una A.R. asociada y los otros 3 eran S.S primarios.

En la serie de A.J. FAIRFAX<sup>(1988)</sup> un paciente desarrolló una Neumonitis Intersticial Linfoide con evolución posterior a una alveolitis fibrosante; en otro paciente se documentó un Pseudolinfoma y en un tercero un Linfoma mediastínico inmunoblástico (la radiografía de torax mostraba adenopatías mediastínicas).

CONSTANTOPOULOS et al<sup>(1988)</sup> aportan enfermedad intersticial pulmonar en el 25 % de sus pacientes (9 de 36 S.S. primarios), semejante a la aportada por STRIMLAN<sup>(1988)</sup>. Se realizaron biopsias en 4 de estos pacientes, mostrando un espectro de patología intersticial que va desde el infiltrado linfoide "activo" a la fibrosis intersticial.

Recientemente en nuestro país RODRIGUEZ CUARTERO et al<sup>(1989)</sup> han comunicado dos nuevos casos de S.S. primario con Neumonitis Intersticial Linfoide, con la particularidad de ser la

clínica respiratoria la que predominaba en el cuadro y la causa de la muerte en ambos.

En el momento actual se desconoce la patogénesis de los desórdenes linfoproliferativos que ocurren en el S.S. Se postula con que un estado prolongado de hiperactividad inmunológica predisponga a estos pacientes a desarrollar Linfomas<sup>(\*)</sup>, favorecido todo ello por la actividad deficiente de las células N.K.



## ALVEOLITIS FIBROSANTE

Esta es otra patología relativamente frecuente en el S.S. Los pacientes típicamente presentan un patrón reticulo-nodular difuso en la radiografía o reticular fino.

La incidencia es muy variable para las distintas series, un 4 % en la serie de STRIMLAN<sup>(1966)</sup> que es una de las más amplias publicadas.

Los test de función pulmonar muestran una disminución de los volúmenes, de la compliance y de la difusión de CO. Estas alteraciones pueden ocurrir con o sin anomalías radiológicas.

La sintomatología dominante en todas las series es la disnea y la tos no productiva.

A.J. FAIRFAX<sup>(1966)</sup> de su serie de 17 pacientes, comunica un caso con fibrosis intersticial difusa, con engrosamiento de los septos alveolares e infiltración inflamatoria crónica con considerable descamación alveolar.

A.J. KARLISH<sup>(1966)</sup> comunica el caso de una mujer con S.S. de 3 años de evolución con extensos cambios fibróticos pulmonares en ambas bases. Los test de función pulmonar mostraron importante disminución de la capacidad de difusión y de la

compliance, así como hipoxemia moderada. En la biopsia pulmonar existía una densa fibrosis pulmonar intersticial con pérdida de estructuras alveolares y vías aéreas pequeñas, junto con infiltrado linfocitario de características benignas semejante al que se observó en sus parótidas.

C.V. STRIMLAN<sup>(1962)</sup> encuentra dos casos de fibrosis alveolar en los 13 pacientes que se biopsiaron (de 31 enfermos con afectación pulmonar), además de otros 11 pacientes con radiología y clínica compatible con Fibrosis alveolar (aunque sin biopsiar). Siete de estos pacientes tenían una A.R. asociada, por lo que la fibrosis pudiera estar en relación con esta. LA incidencia en su serie es pues de un 4 % del total de los pacientes (343).

H.H. NEWBALL<sup>(1964)</sup> no aporta ningún paciente con fibrosis pulmonar de su serie de 13 (11 S.S. primarios y 2 secundarios).

#### OTRAS MANIFESTACIONES PULMONARES DEL S.S

1- La presencia de GRANULOMAS NO CASEIFICANTES. Sólo la hemos encontrado comunicada en dos casos en la serie de FAIRFAX<sup>(1962)</sup>. Ambos presentaban altos títulos de Anticuerpos anti-mitocondria y en uno de ellos se demostró una C.B.P.

2- AMILOIDOSIS PULMONAR. STRIMLAN<sup>(1980)</sup> ha comunicado dos casos en su serie, ambos asociados a infiltración linfoide benigna.

3- VASCULITIS PULMONAR. STRIMLAN<sup>(1980)</sup> encontró dos casos en su revisión de la literatura inglesa hasta 1979. En la serie de ALEXANDER et al<sup>(1979)</sup> se aportan 3 nuevos casos de vasculitis pulmonar, dos de los cuales coexistían con vasculitis renal y del S.N.C.

4- DERRAME PLEURAL se comunica en las series con una incidencia del 10 - 15 %, siempre en asociación con otra conectivopatía, no en los S.S. primarios.

#### 5- INFLAMACION PULMONAR SUBCLINICA

Aunque el diagnóstico de alveolitis se basa en hallazgos histológicos de las biopsias pulmonares, trabajos recientes demuestran que las células obtenidas por Lavado Broncoalveolar (B.A.L.) reflejan los procesos inflamatorios que tienen lugar en el tracto respiratorio inferior. Con el propósito de evaluar la afectación pulmonar subclínica P.Y. HATRON et al<sup>(1980)</sup> aplicaron esta técnica a 29 pacientes con S.S. primario sin sintomatología respiratoria, con radiografía de torax normal y estudio funcional respiratorio normal.

El resultado del B.A.L. fue patológico en el 55 % de los casos.

No hubo diferencias en cuanto al número total de células encontradas, pero sí en cuanto al conteo diferencial de éstas. Los autores describen 2 patrones: a) Alveolitis linfocitaria pura (linfocitos > 18%) presente en 11 paciente; b) Alveolitis neutrófila (Neutrofilos > 4%) presente en 5 pacientes.

Los pacientes con estas alteraciones en el B.A.L. tiene una mayor afectación extraglandular, altos valores de gammaglobulinas y de beta-2-microglobulinas, y alta prevalencia de F.R. y A.A.N. (92).

Se prevee que en el futuro sean estos los pacientes que desarrollen alteraciones pulmonares clínica, funcional y radiológicamente manifiestas.

6- La HIPERTENSION PULMONAR ha sido documentada tanto en S.S. Primarios (93) (94) como secundarios (95). Los autores relacionan este hecho con un posible Hipotiroidismo subclínico que se produciría en estos pacientes con anticuerpos frente a diversos constituyentes y hormonas del tiroides. En el Hipotiroidismo se produce un estado de hipercoagulabilidad que contribuye a la aparición de microtrombos en la circulación pulmonar. Otro posible mecanismo patogénico involucrado sería la vasoconstricción a nivel de la circulación pulmonar, pero parece poco probable dada la pobre respuesta de los pacientes al tratamiento con fármacos vasodilatadores. No se hace mención a la presencia de fenómeno Raynaud en

estos enfermos. El fenómeno Raynaud ha sido comunicado en asociación con Hipertensión pulmonar en pacientes con Esclerodermia y E.M.T.C. (1966)

#### DIFERENCIAS ENTRE S.S.PRIMARIO Y SECUNDARIO EN CUANTO A LA AFECTACION PULMONAR.

T.B. TOMASI et al (1972) en 1962 estudiaron la posible relación entre la afectación pulmonar (radiológicamente demostrable) y los títulos de F.R. En su estudio incluyen 14 pacientes con A.R. con títulos altos de F.R., 14 pacientes con A.R. con títulos bajos de F.R. y 18 pacientes con fibrosis pulmonar difusa idiopática.

El 64 % de los pacientes del primer grupo mostraban evidencias de enfermedad pulmonar radiológica. Los pacientes con A.R. y títulos bajos de F.R. no tienen enfermedad pulmonar radiológicamente demostrable. El 61 % de los pacientes con fibrosis pulmonar idiopática tienen F.R. detectable en sangre periférica, de estos pacientes 4 asocian un S.S. y en ellos los títulos de F.R. son muy altos.

Los autores concluyen que el F.R. podría jugar un papel importante en el desarrollo de la enfermedad pulmonar por precipitación de IMC (IgM-F.R.-anti-IgG) en los capilares pulmonares.



En la serie de C. VITALI<sup>(67)</sup> formada por 40 pacientes con S.S. (20 primarios y 20 secundarios) los pacientes con la forma secundaria de la enfermedad mostraron mayor afectación de las pruebas de función pulmonar, con diferencia estadísticamente significativa para la capacidad de difusión. De igual forma las anomalías radiológicas fueron más frecuentes y severas en los pacientes con S.S. secundario.

Otros autores como H.M. MOUTSOPOULOS<sup>(68)(70)</sup>, C.V. STRIMLAN<sup>(64)</sup> o A.J. FAIRFAX<sup>(69)</sup> no encontraron diferencias en cuanto a la afectación pulmonar en los casos primarios y secundarios.

HIPOTESIS DE TRABAJO

El Síndrome de Sjögren es una enfermedad inflamatoria autoinmune que puede presentarse de forma aislada (S.S. Primario) o asociado a otra conectivopatía, lo llamamos entonces S.S. Secundario. El proceso se caracteriza por una infiltración de células mononucleares en las glándulas exocrinas. Infiltrados similares pueden invadir las visceras, dando lugar a las manifestaciones extraglandulares de la enfermedad. El pulmón puede ser uno de estos órganos afectados por el proceso, ya que concurren en él dos circunstancias favorecedoras: su rica vascularización y la presencia de gran número de glándulas exocrinas.

Dada la trascendencia vital que la afectación pulmonar puede tener para el enfermo que la sufre, junto con la escasez de trabajos sobre este tema y la discrepancia entre sus resultados, nos propusimos con nuestro trabajo estudiar la fisiopatología respiratoria de nuestros pacientes con Síndrome de Sjögren, a fin de determinar:

- Su frecuencia
  
- Características y tipo de las alteraciones



- Las manifestaciones clínicas y radiológicas pulmonares y su posible correlación con los parámetros espirográficos y gasométricos

- La búsqueda de datos clínicos, analíticos o inmunológicos predictivos o condicionantes de la enfermedad pulmonar.

MATERIAL Y METODO

Se ha estudiado un grupo de 38 pacientes vistos en los 2 últimos años en las consultas externas de Reumatología del H.U. Virgen del Rocío. De ellos dos eran varones y el resto mujeres con edades comprendidas entre los 27 y 80 años, siendo la media de 56.71 años. Todos los enfermos reunían los siguientes requisitos: cumplir criterios de Síndrome de Sjögren según la revisión de éstos propuesta por FOX et al<sup>1</sup> en 1986, no ser fumadores y no padecer enfermedad pulmonar previa conocida. De este grupo de enfermos, 25 cumplían además criterios de Artritis Reumatoide definida y clásica<sup>2</sup>, así como los criterios revisados en 1988<sup>3</sup>. Trece pacientes no cumplían criterios de ninguna otra conectivopatía, por lo que se han etiquetado de Síndrome de Sjögren Primario (SSP).

Los pacientes se estudiaron según protocolo que incluía:

I) Edad y sexo.

II) Presencia de A.R. u otra enfermedad reumática asociada y características de esta:

- Seropositividad para el Factor Reumatoideo determinado por la prueba de fijación del latex.

- Presencia de nódulos reumatoideos en algún momento de la evolución de la enfermedad.

- Tiempo de evolución de la A.R.

- Estadío funcional y radiológico de la A.R. según criterios de STEINBROCKER<sup>1962</sup>. Así consideramos los siguientes estadios funcionales: I capaz de realizar una actividad normal; II restricción moderada de la actividad; III restricción marcada y IV relegado a permanecer en cama o silla. Desde el punto de vista radiológico se consideró estadio 1 cuando existía aumento de partes blandas y osteopenia, 2 osteoporosis marcada y estrechamiento del espacio articular, 3 evidencia de destrucción ósea y cartilaginosa con deformidad articular, y 4 cuando además existía anquilosis fibrosa u ósea.

III) Evaluación de la sequedad ocular. Para el diagnóstico de Xeroftalmía deben darse al menos dos de los siguientes criterios:

1- Presencia de clínica compatible: sensación de cuerpo extraño, enrojecimiento, prurito, etc.

2- Test de Schirmer<sup>1952</sup>. Se consideró positivo cuando el filtro mojaba menos de 10 mm. a los 5 min. Se puntuó como (+) el límite inferior y como (+++) la alacrimia.

3- Tinción con Rosa de Bengala de la conjuntiva ocular. Se consideró positiva la presencia de una Queratitis Punctata o filamentosa. Según su intensidad se puntuó de 1 a 3 + (+++).

Se consideró que existía Xeroftalmia cuando fueron positivas estas dos últimas pruebas o bien una de ellas con clínica

compatible, ya que en el momento de la exploración muchos enfermos recibían ya tratamiento con lágrimas artificiales.

#### IV) Evaluación de la Xerostomia

1- Clínica compatible. Casi de forma unánime los pacientes se quejaron de sequedad como tal, y más raramente de sensación de ardor, dificultad para tragar o alteraciones del gusto.

2- Disminución del pool de saliva en el suelo de la boca.

3- Afectación de glándulas parótidas:

- Historia de parotiditis uni o bilateral.

- Hipertrofia parotidea.

4- Gammagrafía de parótidas. Se valora el aumento o disminución en la captación del trazador radiactivo, el retraso en la evacuación del mismo a la cavidad bucal y la presencia de anomalías morfológicas de estas glándulas.

Se cuantifica esta afectación en grados de I a IV, siendo el I un aumento en la captación del trazador y/o aumento de tamaño de la glándula y IV la presencia de anomalías morfológicas.

Para el diagnóstico de Xerostomia se requieren al menos dos de estos criterios. En todos los casos se excluyó el que tanto la sintomatología como las anomalías de las pruebas exploratorias pudieran deberse a efectos colaterales

medicamentosos, deshidratación o irradiación terapéutica previa.

V) Biopsia de glándula salivar menor obtenida del labio inferior. El material de biopsia, tras fijación en formol tamponado y procesamiento de rutina en parafina, se estudió histológicamente en cortes de  $5\mu$  teñidas con Hematoxilina-Eosina. Se utilizó microscopio provisto de retícula de  $10 \times 10$  mm. a 50 aumentos. Se conformaron los resultados con arreglo a la clasificación de GREENSPAN et al. En la misma se consideró grado 0 a aquellas glándulas histológicamente normales; grado 0-I la existencia de infiltrado inflamatorio que no llega a constituir un foco; grado I aquellas con 1, 2 o 3 focos de infiltrado inflamatorio crónico en  $4 \text{ mm}^2$ ; grado II correspondió a 4 focos en  $4 \text{ mm}^2$ ; grado III más de 4 focos en  $4 \text{ mm}^2$ ; grado IV el constituido por glándulas muy alteradas con infiltrado inflamatorio difuso, focos coalescentes y/o destrucción parenquimatosa.

#### VI) Afectación del aparato respiratorio.

- Sintomatología de vías superiores o inferiores (procesos bronquiales de repetición, tos, disnea...).

- Radiología de torax. Se practicó a todos los pacientes radiografía PA y lateral de torax que fue posteriormente evaluada por un Jefe Clínico de Fisiopatología respiratoria y un Jefe clínico de Radiología, ambos de

forma independiente y sin conocer el resultado de la exploración funcional respiratoria.

VII) Afectación de otros órganos o aparatos en algún momento de la evolución de la enfermedad:

- Hepatoesplenomegalia.
- Adenopatías.
- Afectación del estado general.
- Fiebre de origen desconocido.
- Fenómeno de Raynaud.
- Sintomatología digestiva.
- Afectación del SNC o periférico.
- Poliartritis (sin criterios de AR) o artralgias.
- Lesiones dérmicas: Xeroderma, púrpura, equimosis, nódulos, etc.

VIII) Pruebas de laboratorio. Se realizó a todos los pacientes:

- Hemograma completo.
- VSG.
- Bioquímica hepática.
- Creatinina, sodio y potasio.
- Examen elemental de orina.
- Factor reumatoideo determinado por la prueba de aglutinación del látex.
- Proteinograma.

- AAN, ENA y anti-DNA nativo determinados por inmunofluorescencia indirecta.

IX) Exploración funcional respiratoria. Incluye:

- Espirografía en la que se determinaba la capacidad vital (CV), el volumen espirado forzado en el primer segundo (FEV<sub>1</sub>), relación FEV<sub>1</sub>/CV o índice de Tiffeneau (FEV<sub>1</sub>%) y flujo entre el 25 y 75% de la capacidad vital o flujo Mesoexpiratorio (MMEF).

Todas estas mediciones se realizaron en un espirografo Stead-Wells (Volumograph Minjhardt) de 9 litros, previamente calibrado con una jeringa de 5 litros y con una velocidad del papel de 1200 mm/min, exigiéndose al menos tres curvas reproducibles.

Todos los valores fueron recogidos a temperatura corporal y presión saturada de vapor de agua (BTPS). Los valores de referencia utilizados fueron los de Kamburoff et al (1972), siendo expresados los valores observados en porcentaje respecto a su valor teórico, salvo el FEV<sub>1</sub>% que se expresó en valor absoluto. Se consideraron anormales valores por debajo del 80% para la CV y FEV<sub>1</sub> y por debajo del 70% para el FEV<sub>1</sub>% y MMEF.

- Resistencia de la vía aérea (Raw) Esta se determinó en un pletismógrafo corporal Jaeger de volumen constante (920 litros) a una frecuencia de 96 ciclos/min. estandarizado por metrónomo.



Los flujos se midieron mediante un neumotacógrafo lineal de tipo Fleish cuya resistencia era de 3.6 cm H<sub>2</sub>O/l/seg. y una linealidad de 0.5 a 1.5 l/seg. La medición se realizó en todos los casos a un flujo inspiratorio de 0.5 l/seg.

Los transductores de presión (Jaeger PB, PT) tenían una reproductibilidad de  $\pm 1$  y un rango de frecuencias de hasta 70 Herzios. Los captadores de presión eran de tipo membrana inductiva y de presión diferencial normal de hasta 2 cm H<sub>2</sub>O/l/seg.

Se siguió para realizar las mediciones la técnica de DUBOIS et al<sup>1952</sup>, y se exigieron al menos 10 curvas reproductibles, tomándose la media de todas ellas. Fueron considerados anormales valores superiores a 2 cm H<sub>2</sub>O/l/seg.

- Capacidad residual funcional (CRF). Al igual que la Raw, la CRF fué medida en un pletismógrafo corporal de volumen constante de las mismas características que el mencionado anteriormente. Se siguió para esta medición la técnica de DUBOIS et al<sup>1952</sup> y los valores teóricos de referencia utilizados fueron los de GOLDMAN y BECKLAKE<sup>1953</sup>, considerándose anormales todos los valores por debajo del 80% del valor teórico.

- Capacidad pulmonar total (CPT). Esta se obtuvo sumando a la CRF la capacidad inspiratoria observada en la espirografía. Los valores teóricos de referencia utilizados fueron igualmente los de GOLDMAN y BECKLAKE<sup>1953</sup>,

considerandose anormales todos aquellos inferiores al 80% del teórico.

- Gases en sangre arterial. Estas determinaciones se han realizado a partir de muestras extraídas de la arteria humeral o radial. Las medidas eran realizadas simultaneamente en dos analizadores Corning 168 de medida directa, exigiendose los mismos valores en ambas mediciones, aceptandose una diferencia entre ellos de +1 mm Hg. Los valores se expresan en mm Hg.

- Presión muscular inspiratoria. Fue medida en boca durante un esfuerzo inspiratorio máximo estatico, es decir, sin flujo de aire. La maniobra se realizaba al final de una respiración tranquila, con lo que se intentaba que el nivel respiratorio en que se encontrara el sujeto fuera lo más próximo a la capacidad residual funcional. Se registro la mejor cifra de tres esfuerzos consecutivos. Los valores son expresados en cm. de H<sub>2</sub>O

#### METODICA

Se ha dividido a los pacientes en grupos con arreglo a las alteraciones en su estudio funcional respiratorio.

1- Grupo Obstructivo. Constituido por 4 pacientes ( casos 1, 11, 13, 24) con FEV<sub>1</sub>% menor del 70 %.

2- Grupo Restringido. Constituido por 6 enfermos (casos 3, 4, 7, 35, 37, 38) con Capacidad Vital inferior al 80% e índice de Tiffeneau normal.

3- Pacientes con obstrucción de vía aérea menor de 2 mm.. Constituido por 6 pacientes (casos 6, 9, 14, 23, 30, 32) con MMEF (flujo mesoespiratorio) por debajo del 70 % con el resto de parámetros funcionales respiratorios dentro de la normalidad.

4- Pacientes con pruebas funcionales respiratorias normales. Formado por 21 pacientes.

El paciente número 25 tenía parámetros concordantes con insuficiencia respiratoria de tipo mixto de predominio restringido por lo que se decidió no incluirlo en ninguno de los grupos anteriores.

En primer lugar se estudian las características clínicas y analíticas generales de los pacientes y posteriormente se relacionan estadísticamente los 4 grupos diseñados de acuerdo a su función respiratoria.



## ESTUDIO ESTADISTICO

Los metodos estadísticos utilizados han sido los siguientes: Valores de medias y desviación Standar ( $X \pm DS$ ) para cada uno de los parámetros estudiados en la exploración funcional respiratoria, así como para la edad y otros datos cuantitativos clinicos y de laboratorio.

Para el estudio de diferencias con significación estadística se ha estudiado la "t" de Student para muestras no pareadas y con diferentes varianzas en los parámetros de distribución normal, los que no seguian una distribución normal han sido comparados mediante el test de Mann-Whitney (U de Mann-Whitney) para observaciones ordenadas y no pareadas.

Los coeficientes de correlación se han hallado con el test de Pearson para muestras mayores de 30 y la "R" de Sperman cuando las muestras eran menores.

## RESULTADOS

Al objeto de no dispersar los resultados obtenidos establecemos un orden correlativo analizando en primer lugar los parámetros clínicos y de laboratorio generales, para posteriormente centrarnos en la clínica, radiología y función respiratoria. Esta misma secuencia se seguirá en la Discusión.

Se estudiaron un total de 38 pacientes con Síndrome de Sjögren, de los cuales 25 cumplen además criterios de AR definida y clásica y en los 13 restantes se ha excluido la existencia de otra enfermedad del tejido conectivo, por lo que han sido catalogados de Síndrome de Sjögren Primario.

Las Tablas I y II muestran los datos clínicos generales correspondientes a los pacientes estudiados.

Las hembras representan en nuestro estudio el 94.7 % (36/38) de los casos. Si analizamos por separado los casos de SSP y SSS, éstas suponen el 100 % y 92 % respectivamente.

La edad de nuestros pacientes oscila entre los 27 y los 80 años con una media de 56.71 años y una DS de 10.24 si consideramos la totalidad de los 38 pacientes. Cuando se analizan por separado los casos de SSP y SSS los resultados son de  $55.15 \pm 8.92$  y  $56.72 \pm 11.23$  respectivamente.

En 7 pacientes (18.42 %) se han objetivado nódulos reumatoideos en algún momento de la evolución de la enfermedad; los 7 pacientes son SSS con AR y en todos ellos existían elevados títulos de FR.

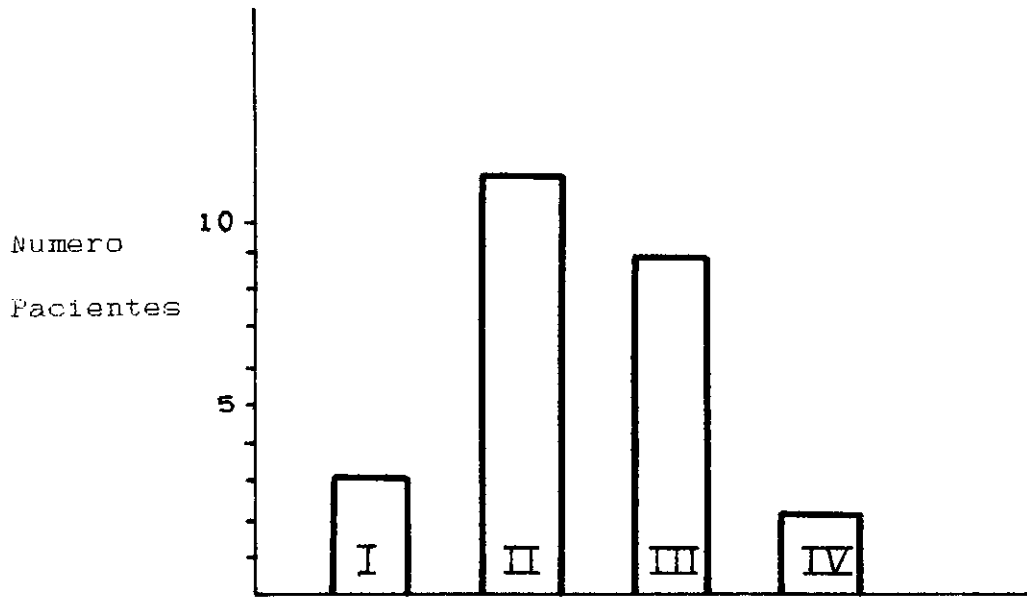
El FR fue positivo de forma reiterada en 30 pacientes (78.95 %), de ellos son 7 SSP (el 53.85 % de los SSP) y 23 SSS (92 %).

El estadio funcional y radiológico de los pacientes con AR queda representado en los Gráficos 1 y 2. Con respecto al primero 3 estaban en estadio I, 11 en estadio II, 9 en estadio III y 2 en estadio IV. Radiológicamente 2 pacientes estaban en estadio I, 4 en estadio II, 15 en estadio III y 4 en estadio IV.

El tiempo medio de evolución de la Artritis Reumatoide en los 25 pacientes con SSS fue de 14.20 años  $\pm$  8.92 (X $\pm$ DS), con límites entre 4 y 39 años. El tiempo de evolución del síndrome seco fue de 5.21  $\pm$  3.23 años (X $\pm$ DS), 5,36  $\pm$  3.49 si sólo consideramos los pacientes con SSS.

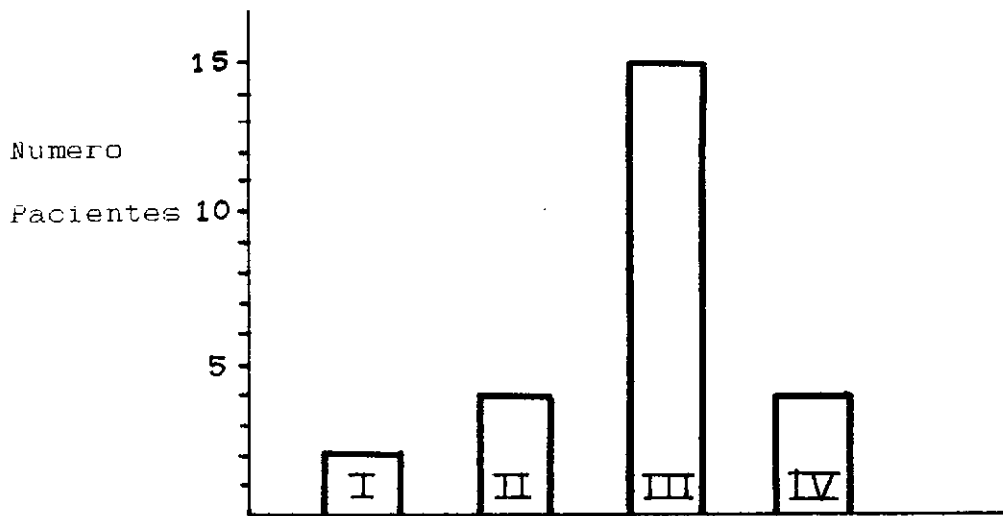
Existían criterios de Xeroftalmia en los 38 pacientes; 34 pacientes (89.47 %) presentaron clínica compatible en forma de sequedad ocular subjetiva, prurito, enrojecimiento y/o dolor. Sólo 4 enfermos estaban asintomáticos y fueron diagnosticados con motivo de una revisión oftalmológica por otro

problema intercurrente o revisión de rutina en aquellos pacientes con AR de larga evolución.



Estadio Funcional.

Gráfico 1



Estadio Radiológico

Gráfico 2



El Test de Schirmer solo fue normal en 1 paciente, el cual tenia sintomatologia de sequedad ocular y Rosa de Bengala con tinción patológica de la conjuntiva. En el resto de los pacientes, 37, el test de Schirmer resultó patológico, existiendo alacrimia bilateral en la mitad de los casos y reducción de la secreción lacrimal de moderada a intensa en el resto.

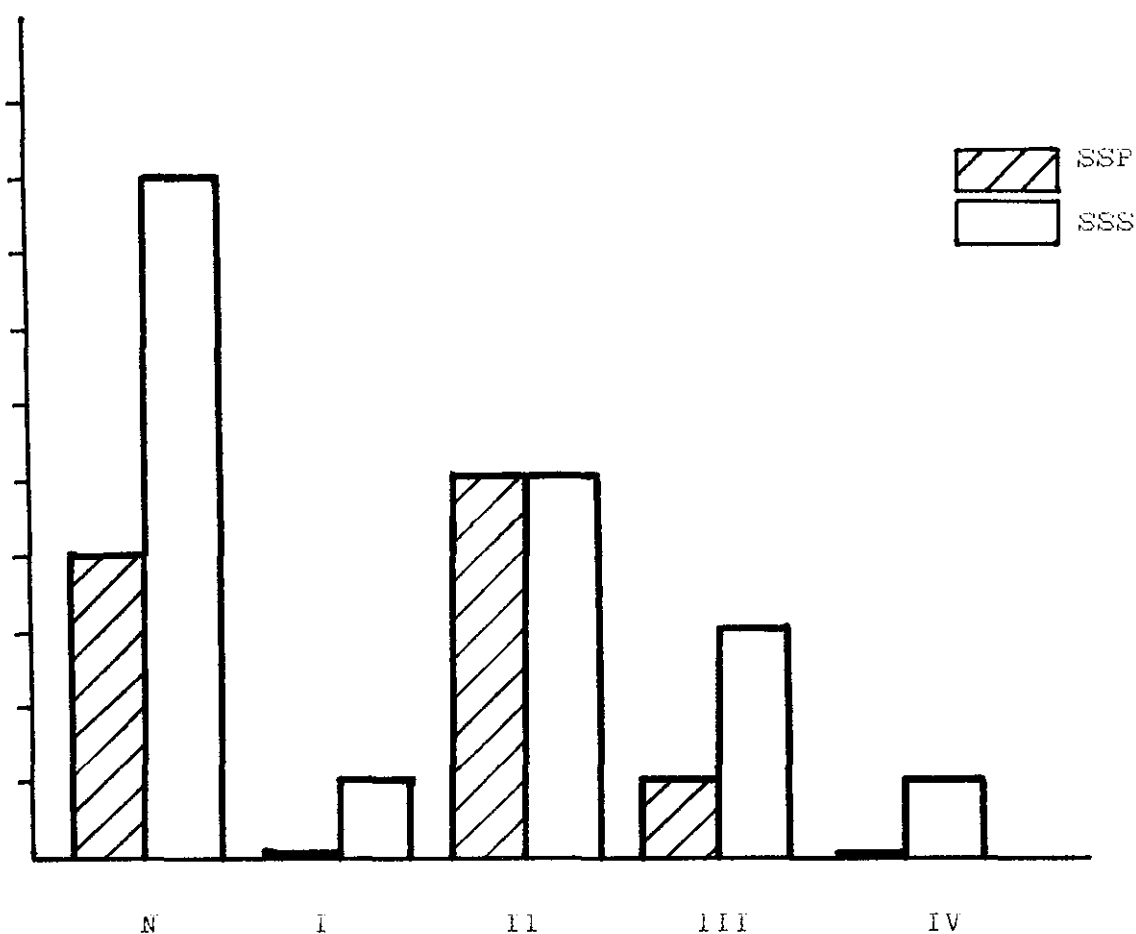
La tinción de la conjuntiva con Rosa de Bengala se consideró como normal sólo en 2 pacientes, ambos con clinica compatible con Xeroftalmia y test de Schirmer patológico. En 17 pacientes la tinción se evaluó como intensa (+++) (47.22 %), y en el resto osciló entre leve (4 casos = 11.11 %) y moderada (15 pacientes = 41.67 %).

Todos los pacientes excepto 2 (94.74 %) manifestaron síntomas compatibles con Xerostomia, referida principalmente como sequedad bucal como tal, sensación de ardor o dificultad para formar el bolo alimenticio o tragar, teniendo que ayudarse de líquidos abundantes para efectuar la deglución.

Episodios de Farotiditis recurrentes y/o hipertrofia parotídea se produjeron en 11 pacientes (28.95 %) en algun momento de la evolución, en 10 de ellos de forma bilateral. De estos 11 pacientes 6 correspondían a SSP (46.15 %) y 5 a SSS. No existía relación estadísticamente significativa entre la forma primaria de la enfermedad y la aparición de parotiditis ( $0.05 < p > 0.1$ ).

La gammagrafía de parotidas se ha realizado a 29 pacientes (el 76.3 %), 10 con SSP y 19 SSS. De entre los SSP 4 fueron informadas como normales, 5 como afectación de grado II y 1 con grado III. De los SSS se encontraron 9 normales, 1 con afectación grado I, 5 con grado II, 3 con grado III y 1 con grado IV. En la gráfica 3 quedan representados estos resultados.

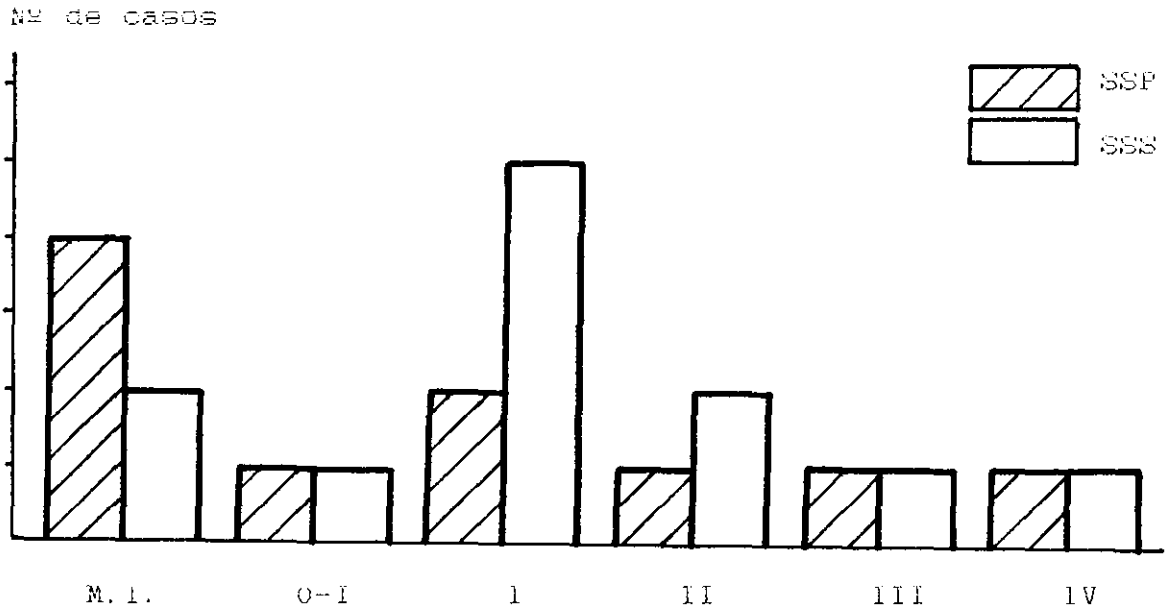
Nº de casos



Gráfica 3

Se ha realizado biopsia de glandula salival menor a un total de 22 pacientes (57.9 % de los casos), con los siguientes resultados: en 6 ocasiones las muestras tomadas han sido incorrectas. Se consideraron como tales aquellas en las que no existian glándulas o éstas estaban tan alteradas que no eran valorables histológicamente. Grado 0-I hubo 2 casos, Grado I 7 casos, Grado II 3 casos, Grado III 2 casos, Grado IV así mismo 2 casos. Si se hace distinción entre SSP y SSS encontramos entre los primeros: 4 muestras incorrectas, 2 Grado I, 1 grado 0-I, 1 grado II, 1 Grado III y 1 grado IV. Entre los secundarios se dieron los siguientes resultados: 2 muestras incorrectas, 1 Grado 0-I, 5 Grados I, 2 Grado II, 1 Grado III y 1 Grado IV. Estos resultados quedan expresados en la Gráfica 4

A 12 pacientes se les realizó biopsia correcta y Gammagrafía de parótidas, no existiendo relación entre el grado de afectación de una y otra (Coeficiente de correlación lineal = 0.005) Grafica 5.



Gráfica 4: grado de afectación en la biopsia

Otras patologías asociadas en estos pacientes han sido:

- Xeroderma. La han presentado 11 pacientes (28.9 %)
- Lesiones vasculíticas en dedos: 2 pacientes.
- Fenómeno de Raynaud: 5 pacientes (13.16 %)
- Distagia en 3 pacientes (7.89 %)
- Glomerulonefritis se ha producido en 2 pacientes, con formas histológicas proliferativa extracapilar en una de ellas y membranosa en la otra. Ambos casos se dieron en pacientes con la forma secundaria de la enfermedad y que habían recibido múltiples tratamientos para su enfermedad de base a los que puede ser atribuida la Glomerulonefritis (Oro, D-Penicilamina). Ambos están en la actualidad en insuficiencia Renal Crónica, uno de ellos en programa de Hemodialisis.

- Alergias medicamentosas múltiples están documentadas en las historias de 6 pacientes (15.79 %), 4 de ellos con AR y 2 con SSP.

- Poliartrosis nodular primaria está diagnosticada en 3 pacientes con la forma primaria de la enfermedad.

-Las siguientes lesiones sólo se han visto en una ocasión: Eritema nodoso, úlceras en piernas, rosacea, vitiligo, aftosis bucal, síndrome constitucional como forma de inicio de la enfermedad, fiebre de origen desconocido, así mismo como forma de comienzo de la enfermedad, colitis ulcerosa (la enfermedad había sido anterior al comienzo de la sintomatología ocular y bucal y se encontraba en remisión parcial con Salazopirina), hepatomagalia

- Poliartritis que no cumple criterios de AR se dió en 6 pacientes con SSP.

- En ningún paciente se evidenció miositis, aunque uno de ellos tuvo una miopatía secundaria a D-Penicilamina que se resolvió con la supresión del tratamiento.

En resumen, 10 de 13 pacientes con SSP (76.92 %) tuvieron en algún momento signos o síntomas de aparato locomotor (incluyendo la Poliartrosis Nodular Primaria), destacando una poliartritis (no AR) en el 50 % de ellos.

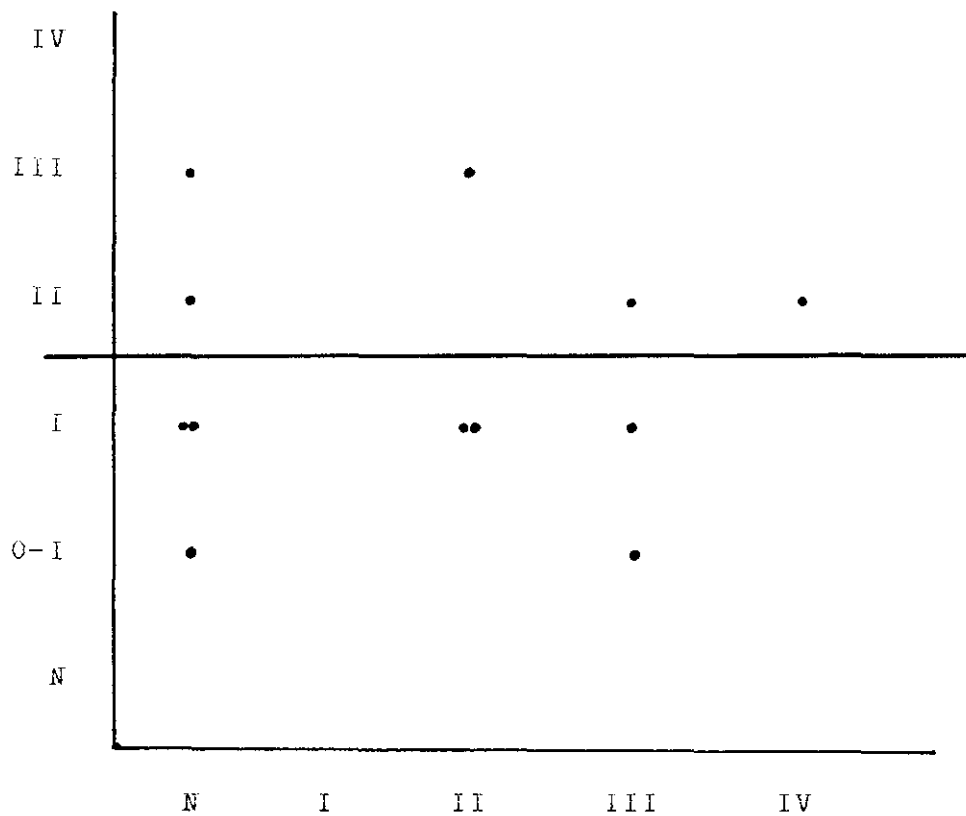
- A nivel de Sistema Nervioso destacan: 2 pacientes con cefaleas importantes; 1 paciente con una Parálisis Facial Periférica; 1 paciente con un atrapamiento del N. Mediano a nivel del canal del carpo; 2 pacientes con Polineuritis múltiple.

- Diabetes Mellitus insulíndependiente se dió en 1 paciente.

- Flebitis: 2 pacientes.

- Hipotiroidismo: documentado en 2 pacientes.

Biopsia



Gammagrafia parotídea

Gráfica 5

TABLA I

Paciente SSP/SSS Edad T.E.AR T.E.SS Nodul. FR Estad. RxEst. F.

Paciente	SSP/SSS	Edad	T.E.AR	T.E.SS	Nodul.	FR	Estad.	RxEst.	F.
1-ACC	SSP	63	-	3	no	+	-	-	-
2-EVB	SSP	62	-	4	no	+	-	-	-
3-RRM	SSS	80	8	8	no	+	I	I	
4-JRC	SSS	61	10	3	no	+	II	II	
5-AGT	SSS	27	4	1	no	+	II	II	
6-MDQ	SSS	58	12	10	si	+	III	II	
7-JLS	SSS	65	8	8	si	+	III	II	
8-DMM	SSS	54	9	4	si	+	III	I	
9-JGM	SSS	67	8	7	no	+	III	II	
10-DGS	SSS	45	8	6	no	+	III	II	
11-CGC	SSS	58	4	2	si	+	II	II	
12-NRM	SSS	63	39	15	no	-	III	III	
13-MSS	SSS	56	19	10	no	-	III	III	
14-MHV	SSS	61	14	6	si	+	III	III	
15-RPM	SSS	62	24	8	no	+	IV	III	
16-DAC	SSP	55	-	2	no	-	-	-	-
17-JGS	SSP	50	-	8	no	+	-	-	-
18-RMB	SSP	55	-	2	no	-	-	-	-
19-MLS	SSS	58	4	2	no	+	I	I	
20-MCF	SSP	51	-	1	no	-	-	-	-
21-CAS	SSS	40	28	4	si	+	IV	III	
22-IGR	SSP	67	-	8	no	+	-	-	-
23-AMH	SSP	43	-	7	no	+	-	-	-

Paciente	SSS/P	Edad	T. E. AR	T. E. SS	Nodul.	FR	Est. Rx	Est. F
24-CPM	SSS	56	13	1	no	+	III	III
25-ASM	SSS	77	22	4	no	+	III	II
26-CGN	SSP	69	-	4	no	+	-	-
27-AHG	SSS	65	8	5	no	+	III	III
28-CMB	SSP	49	-	6	no	-	-	-
29-VOF	SSS	58	33	7	no	+	IV	IV
30-ERP	SSS	58	14	5	no	+	III	III
31-AVL	SSP	65	-	4	no	-	-	-
32-JPM	SSS	44	6	1	no	+	II	I
33-AQN	SSP	47	-	5	no	+	-	-
34-MMH	SSS	50	12	1	no	+	III	III
35-MRG	SSS	64	17	10	no	+	III	II
36-CPM	SSS	42	18	3	si	+	IV	IV
37-CSG	SSP	61	-	10	no	-	-	-
38-CER	SSS	49	13	3	no	+	III	II

T. E. = tiempo de evolución. Nodul. = Nodular. F. R. = Factor Reumatoideo.

Estad. Rx = Estadio Radiológico. Est. F. = Estadio funcional.



TABLA II

Paciente	Clin	Sch.	R. B.	Seq. Or.	Parot.	γ-graf.	Biop.
1-ACC	+++	N	+++	+++	Unil.	II	III
2-EVE	+++	+++	+++	+++	no	N	N. H.
3-RRM	++	++	+	+++	Bil.	III	I
4-JRC	++	+++	N	++	no	II	N. H.
5-AGT	N	++	++	++	no	N	III
6-MDQ	+++	+++	++	++	no	II	M. I.
7-JLS	+++	+++	+++	+++	no	IV	II
8-DMM	+++	++	++	+	Bil.	N	N. H.
9-JGM	+++	+++	+++	+++	no	N	I
10-DGS	++	++	+++	no	Bil.	N	N. H.
11-CGC	N	+++	+++	++	Bil.	II	I
12-NRM	+++	+++	++	+++	no	N. H.	I
13-MSS	+++	+++	++	+++	no	N	II
14-MHV	+++	+++	++	++	no	N. H.	N. H.
15-RPM	+++	+++	+++	+++	Bil.	II	I
16-DAC	+	+	+	+++	no	II	M. I.
17-JGS	+++	++	N	+++	Bil.	II	N. H.
18-RMB	+++	+++	++	++	Bil.	II	M. I.
19-MLS	+++	+++	+++	++	no	N	N. H.
20-MCF	+++	+++	+++	++	no	N	0-I
21-CAS	+++	+++	+++	+++	no	N	N. H.
22-IGR	+++	+++	+++	+++	si	III	II
23-AMH	+++	+++	+++	+++	no	N. H.	I

TABLA II

Paciente	Clin	Sch	R.B.	Seq Or.	Parot.	γ-graf	Biop
24-CPM	++	++	++	++	no	II	N.H.
25-ASM	+++	++	++	+++	no	N.H.	N.H.
26-CGN	+++	++	++	+++	no	II	N.H.
27-AHG	+	+++	++	++	no	I	N.H.
28-CMB	+++	++	+	+++	si	N	I
29-VOF	+++	+++	+++	+++	si	III	N.H.
30-ERP	+++	+++	+++	+++	no	III	O-I
31-AVL	+++	+++	+++	++	no	N.H.	IV
32-JPM	N	++	++	no	no	N	N.H.
33-AQN	++	++	++	+++	no	N	M.I.
34-MMH	N	+++	+++	+++	no	N.H.	M.I.
35-MRG	+++	+++	+++	+++	no	N.H.	IV
36-CPM	+++	+	+	+++	no	N	N.H.
37-CSG	+++	+++	+++	+	no	N.H.	M.I.
38-CER	+++	+++	+++	++	no	N.H.	N.H.

N= Normal. N.H.= no se hizo. M.I.= Muestra incorrecta

Clin=clínica ocular. Sch=test de Schirmer

R.B.=tinción con Rosa de Bengala. Seq.Or=Sequedad oral.

Parot=Parotiditis. Unil.= Unilateral. Bil=Bilateral.

γ-graf.=Gammagrafia parotidea. Biop=Biopsia labial.

En la tabla III se recogen los datos analíticos e inmunológicos referentes a los pacientes estudiados.

La VSG se encontró permanentemente elevada en 31 de los 38 pacientes (81.57 %), siendo la media de  $62.45 \pm 22.43$  en los casos en que se hallaba alterada. En la mayoría de los pacientes los valores se mantienen permanentemente elevados una vez que se diagnostica el Síndrome de Sjögren con pequeñas oscilaciones.

Existían alteraciones de la serie Roja en 12 pacientes (31.5 %), tratándose en 7 casos (58.33 %) de una anemia normocítica normocrómica, y en los 5 restantes (41.67 %) de una anemia microcítica hipocroma.

En 18 pacientes (47.3 %) existía una leucopenia con Linfopenia en repetidas determinaciones.. Sólo en un caso se encontró leucocitosis como única alteración hematológica.

En un paciente se observó una Trombocitosis mantenida (caso 15), claramente en relación con la actividad de su AR. Así mismo en un solo paciente existía una Plaquetopenia moderada (Caso 20), tratándose de un SSP.

La Función Hepática fue reiteradamente normal en todos los pacientes excepto uno (Caso 22) con la forma primaria de la enfermedad, que mantenía desde hacía años cifras

moderadamente elevadas (2-3 veces su valor normal) de Transaminasas. No se disponía de biopsia hepática en el momento de este estudio. La Ecografía mostró discreta hepatomegalia.

La Función renal se encontró alterada en 5 pacientes (13 %) manifestandose en forma de proteinuria y/o microhematuria. Dos de stos pacientes tienen clara Insuficiencia Renal, encontrandose uno de ellos en programa de Hemodiálisis. Como ya se ha comentado estos pacientes tenían una Glomerulonefritis Proliferativa Extracapilar uno de ellos y Membranosa el otro. Ambos tienen la forma secundaria de la enfermedad y han recibido multiples tratamientos nefrotóxicos para ella.

El Factor Reumatoideo se encuentra presente (más de 40 UI/dl) en el suero de 30 pacientes (78.9 %); de ellos 22 (88 %) son SSS y 8 (61.5 %) SSP. Existe relación estadísticamente significativa ( $p < 0.001$ ) entre la forma secundaria de la enfermedad y la presencia de FR

Se investigó la presencia de AAN y ENA en todos los pacientes. Los AAN se consideraron positivos (Titulo  $> 1/40$ ) en 26 casos (68.4 %). No existía relación estadísticamente significativa entre la presencia de AAN y la forma primaria o secundaria de la enfermedad ( $p < 0.1$ ). Los ENA de tipo SS-E se encontraron en 2 pacientes con la forma primaria de la enfermedad (Casos 1 y 22). El patrón de

Inmunofluorescencia Nucleolar se vió igualmente en 2 pacientes, en esta ocasión con la forma secundaria de la enfermedad (Casos 13 y 30)

Se dieron alteraciones del Proteinograma en 19 pacientes (50 %). En 12 de ellos esta alteración consistió en una hipergammaglobulinemia policlonal. En 6 casos existía una elevación de las  $\alpha_1$  y  $\alpha_2$  globulinas. En el caso 12 se detectó una hipogammaglobulinemia de forma repetida. No existía relación estadísticamente significativa entre la hipergammaglobulinemia y la presencia de AAN.

TABLA III

Pac. VSG Ser. R. Ser. B. Pla. F. Hep. F. Ren. F. R. ANA ENA Prot.

1-	70	N	↓	N	N	N	+ 1/160	SS-B	↑γ
2-	N	N	N	N	N	N	+ 1/1280	-	N
3-	70	N	N	N	N	N	+ -	-	↑γ
4-	N	N	N	N	N	N	+ -	-	N
5-	40	n/n	↑	N	N	mh, p	+ 1/320	-	↑γ
6-	60	N	N	N	N	N	+ 1/40	-	↑α
7-	50	N	↓	N	N	N	+ -	-	N
8-	30	N	↓	N	N	N	+ 1/80	-	N
9-	50	N	N	N	N	N	+ 1/80	-	N
10-	50	N	↓	N	N	p	+ 1/160	-	N
11-	30	N	↓	N	N	N	+ 1/80	-	N
12-	70	n/n	↓	N	N	N	- -	-	↓γ
13-	40	N	N	N	N	N	- 1/320	-	N
14-	90	n/n	↓	N	N	mh, p	+ 1/160	-	↑γ
15-	60	n/n	N	↑	N	N	+ 1/80	-	↑γ
16-	N	N	N	N	N	N	- 1/320	-	↑α
17-	30	N	↓	N	N	N	+ 1/80	-	N
18-	30	N	N	N	N	N	- 1/40	-	↑α
19-	100	n/n	↓	N	N	N	+ 1/80	-	↑α
20-	N	N	↓	↓	N	N	- -	-	N
21-	60	N	N	N	N	N	+ -	-	N
22-	90	N	↓	N	↑	N	+ 1/160	SS-B	↑γ
23-	90	n/n	↓	N	N	N	+ 1/320	-	↑γ

Pac. VSG Ser.R. Ser B. Plaq F.Hep F. Ren F.R. ANA ENA Prot

---

24-	60	m/h	↓	N	N	N	+	-	-	↑γ
25-	70	m/h	↓	N	N	N	+	1/40	-	N
26-	N	N	↓	N	N	N	+	1/320	-	N
27-	100	m/h	N	N	N	N	+	1/320	-	N
28-	N	N	N	N	N	N	-	-	-	N
29-	80	m/h	↓	N	N	mh	+	-	-	↑γ
30-	100	n/n	N	N	N	IRC	+	1/80	-	↑γ
31-	70	N	↓	N	N	N	-	1/160	-	N
32-	58	N	N	N	N	N	+	-	-	↑γ
33-	50	N	↓	N	N	N	+	1/40	-	N
34-	70	N	N	N	N	N	+	1/160	-	N
35-	60	N	N	N	N	N	+	1/640	-	↑γ
36-	70	N	N	N	N	N	+	-	-	↑α
37-	N	N	N	N	N	N	-	1/160	-	N
38-	65	m/h	N	N	N	N	+	1/160	-	↑α

---

VSG=velocidad de sedimentación. Ser.R=Serie roja.

Ser.B=Serie blanca. Plaq=plaquetas. F.Hep=función hepática.

F.Ren=Función renal. ANA=anticuerpos antinucleares.

ENA=antigenos extraibles del nucleo. Prot=proteinograma.

N=normal. ↑=aumento. ↓=disminución. p=proteinuria.

↑γ=hipergammaglobulinemia policlonal. ↑α=aumento α<sub>1</sub> y α<sub>2</sub>

globulinas. n/n=anemia normocitica normocromica. m/h= a.

microcitica hipocroma.

mh=microhematuria. IRC=insuficiencia renal crónica.

En las Tablas IV, V, VI y VII se recogen los datos espirográficos de los 38 pacientes. Arrojaron los siguientes resultados:

	X	DS
CV	91.8	19.8
FEV <sub>1</sub>	92.9	20.0
FEV <sub>1</sub> %	77.8	7.0
MMEF	83.2	33.0

Los resultados se han expresado en tanto por ciento de su valor teórico.

Considerados en su conjunto los pacientes con Síndrome de Sjögren, presentan datos espirográficos dentro de la normalidad, aunque con grandes desviaciones standar, lo que indica una gran variabilidad de los datos.

En las Tablas VIII, IX, X se muestran los resultados de los volúmenes pulmonares, cuyas medias (X) y desviaciones típicas (DS) fueron:

	X	DS
FRC <sub>P-1</sub>	113.0	19.1
RV <sub>P-1</sub>	141.9	38.9
TLC <sub>P-1</sub>	111.8	18.5

Los resultados se expresan así mismo como tanto por ciento de su valor teórico y se encuentran todos ellos dentro de la normalidad.



Los valores de la Resistencia de la via aerea estan recogidos en la Tabla XI. Su valor medio ( $X=2.07$ ) y DS ( $0.88$ ) son normales.

La Tabla XII muestra los valores obtenidos de PM a FRC de los 38 pacientes en estudio. Su valor medio ( $X \pm DS = 66.26 \pm 23.92$ ) esta dentro de la normalidad, aunque como el resto del estudio tiene una gran DS dada la diversidad de los valores.

Los datos correspondientes a los valores gasometricos de estos pacientes estan recogidos en la Tabla XIII. El Ph y los valores de  $PCO_2$  son normales en todos los pacientes; 16 pacientes tienen valores de  $PO_2$  por debajo de 85 mm Hg, estando la media ( $X \pm DS = 81.8 \pm 10.6$ ) tambien por debajo de 85 mm Hg.

TABLA IV CAPACIDAD VITAL

Paciente	SSP/SSS	Edad	Teorico	Real	%	Broncod	%
1-ACC	SSP	63	2550	3106	121	3188	2
2-EVB	SSP	62	2650	3106	117		
3-RRM	SSS	80	2450	1526	62		
4-JRC	SSS	61	1850	1035	56		
5-AGT	SSS	27	3150	2452	78		
6-MDQ	SSS	58	3050	2398	78		
7-JLS	SSS	65	3350	1308	39		
8-DMM	SSS	54	2600	3542	136		
9-JGM	SSS	67	2300	2371	103		
10-DGS	SSS	45	2925	3106	106		
11-CGC	SSS	58	2500	2943	118	3161	7
12-NRM	SSS	63	2300	2370	103		
13-MSS	SSS	56	2580	2450	95	2480	1
14-MHV	SSS	61	2450	2289	93		
15-RPM	SSS	62	2600	2670	103		
16-DAC	SSP	55	2800	2888	103		
17-JGS	SSP	50	3050	3052	100		
18-RMB	SSP	55	2650	2725	103		
19-MLS	SSS	58	2800	2725	97		
20-MCF	SSP	51	2850	2561	90		
21-CAS	SSS	40	3025	3215	106		
22-IGR	SSP	67	2550	2343	92		
23-AMH	SSP	43	3150	2943	92		

Paciente	SSS/P	Edad	Teorico	Real	%	Broncod	%
24-CPM	SSS	56	2750	2561	93	2507	0
25-ASM	SSS	77	1850	953	51		
26-CGN	SSP	69	2050	2289	112		
27-AHG	SSS	65	2350	2509	106		
28-CMB	SSP	49	3300	3161	96		
29-VOF	SSS	58	2900	3000	103		
30-ERP	SSS	58	2500	2180	87		
31-AVL	SSP	65	1850	1750	94		
32-JPM	SSS	44	4750	4360	92		
33-AQN	SSP	47	2800	2289	81		
34-MMH	SSS	50	2600	2125	81		
35-MRG	SSS	64	2650	1880	71		
36-CPM	SSS	42	2600	2120	81		
37-CSG	SSP	61	2850	2180	76		
38-CER	SSS	49	3250	2345	72		

X= 56.3      2716.6      2495.4      91.8

DS= 10.6      507.9      665.9      19.8



F. E. V., TABLA V

Paciente	SSP/SSS	Edad	Teorico	Real	%	Broncod	%
1-ACC	SSP	63	1850	2071	111	2125	2
2-EVB	SSP	62	2000	2342	117		
3-RRM	SSS	80	1800	1199	66		
4-JRC	SSS	61	1300	899	69		
5-AGT	SSS	27	2700	2316	86		
6-MDQ	SSS	58	2350	1744	74		
7-JLS	SSS	65	2450	1035	42		
8-DMM	SSS	54	2050	2888	141		
9-JGM	SSS	67	1700	1744	102		
10-DGS	SSS	45	2400	2561	107		
11-CGC	SSS	58	1900	1962	103	2016	2
12-NRM	SSS	63	1740	1700	102		
13-MSS	SSS	56	2000	1526	76	1689	11
14-MHV	SSS	61	1850	1689	91		
15-RFM	SSS	62	1950	2098	107		
16-DAC	SSP	55	2200	2398	109		
17-JGS	SSP	50	2450	2616	106		
18-RMB	SSP	55	2050	2261	110		
19-MLS	SSS	58	2200	2071	94		
20-MCF	SSP	51	2250	2061	90		
21-CAS	SSS	40	2500	2561	102		
22-IGR	SSP	67	1850	1962	106		
23-AMH	SSP	43	2575	2180	85		

Paciente	SSS/P	Edad	Teorico	Real	% Broncod	%
24-CPM	SSS	56	2150	1635	76.689	3
25-ASM	SSS	77	1350	681	50	
26-CGN	SSP	69	1450	1853	128	
27-AHG	SSS	65	1750	2071	118	
28-CMB	SSP	49	2650	2398	90	
29-VOF	SSS	58	2500	2400	96	
30-ERP	SSS	58	2000	1744	87	
31-AVL	SSP	65	2500	2560	102	
32-JPM	SSS	44	3800	3161	83	
33-AQN	SSP	47	2250	1880	83	
34-MMH	SSS	50	2050	1689	82	
35-MRG	SSS	64	2000	1613	81	
36-CPM	SSS	42	2500	2570	102	
37-CSG	SSP	61	2150	1880	87	
38-CER	SSS	49	2600	1798	69	
<hr/>						
	X=	56.3	2105.7	1995.2	92.9	
	DS=	10.6	549.2	525.4	20.0	

F. E. V. , TABLA VI

Paciente	SSP/SSS	Edad	Teorico (<70%)	Real	Broncod.
1-ACC	SSP	63		66	66
2-EVE	SSP	62		75	
3-RRM	SSS	80		78	
4-JRC	SSS	61		86	
5-AGT	SSS	27		94	
6-MDQ	SSS	58		72	
7-JLS	SSS	65		79	
8-DMM	SSS	54		81	
9-JGM	SSS	67		73	
10-DGS	SSS	45		82	
11-CGC	SSS	58		66	
12-NRM	SSS	63		72	
13-MSS	SSS	56		62	68
14-MHV	SSS	61		73	
15-RPM	SSS	62		78	
16-DAC	SSP	55		83	
17-JGS	SSP	50		85	
18-RMB	SSP	55		83	
19-MLS	SSS	58		76	
20-MCF	SSP	51		79	
21-CAS	SSS	40		79	
22-IGR	SSP	67		83	
23-AMH	SSP	43		74	

Paciente	SSS/P	Edad	Teorico (70%)	Real	Broncod
24-CPM	SSS	56		64	67
25-ASM	SSS	77		71	
26-CGN	SSP	69		81	
27-AHG	SSS	65		82	
28-CMB	SSP	49		76	
29-VOF	SSS	58		86	
30-ERP	SSS	58		80	
31-AVL	SSP	65		71	
32-JPM	SSS	44		72	
33-AQN	SSP	47		82	
34-MMH	SSS	50		79	
35-MRG	SSS	64		86	
36-CPM	SSS	42		86	
37-CSG	SSP	61		86	
38-CER	SSS	49		77	
		X=	56.3		77.8
		DS=	10.6		4.0

M. M. E. F. TABLA VII

Paciente	SSP/SSS	Edad	Teorico	Real	%	Broncod.	%
1-ACC	SSP	63	2.15	0.98	45	1.21	23
2-EVB	SSP	62	2.25	2.18	96		
3-RRM	SSS	80	2.05	1.27	62		
4-JRC	SSS	61	1.85	1.81	98		
5-AGT	SSS	27	3.15	3.57	113		
6-MDQ	SSS	58	2.30	1.25	54		
7-JLS	SSS	65	2.30	1.00	43		
8-DMM	SSS	54	2.40	2.76	115		
9-JGM	SSS	67	2.05	1.25	61		
10-DGS	SSS	45	2.70	2.82	104		
11-CGC	SSS	58	2.25	1.17	52	0.99	
12-NRM	SSS	63	2.40	2.50	104		
13-MSS	SSS	56	2.35	0.76	32	1.30	71
14-MHV	SSS	61	2.25	1.14	50		
15-RPM	SSS	62	-	-	-		
16-DAC	SSP	55	2.45	3.27	133		
17-JGS	SSP	50	2.65	3.81	143		
18-RMB	SSP	55	2.45	3.14	128		
19-MLS	SSS	58	2.45	1.81	74		
20-MCF	SSP	51	2.55	2.12	83		
21-CAS	SSS	40	2.85	2.72	95		
22-IGR	SSP	67	2.15	2.99	139		
23-AMH	SSP	43	2.85	1.63	57		



Paciente	SSS/P	Edad	Teorico	Real	%	Broncod	%
24-CPM	SSS	56	2.45	0.87	35	1.13	30
25-ASM	SSS	77	2.80	0.49	17		
26-CGN	SSP	69	1.90	2.28	120		
27-AHG	SSS	65	2.10	2.78	132		
28-CMB	SSP	49	2.80	1.97	70		
29-VOF	SSS	58	1.90	1.80	95		
30-ERP	SSS	58	2.48	1.68	68		
31-AVL	SSP	65	2.85	2.82	95		
32-JPM	SSS	44	4.10	2.08	51		
33-AQN	SSP	47	2.60	1.84	71		
34-MMH	SSS	50	2.45	1.98	81		
35-MRG	SSS	64	2.20	2.08	95		
36-CPM	SSS	42	1.9	1.80	95		
37-CSG	SSP	61	2.35	2.72	116		
38-CER	SSS	49	2.75	1.56	57		
	X=	56.3	2.45	2.02	83.2		
	DS=	10.6	0.42	0.82	33.0		

F. R. C. P. I. TABLA VIII

Paciente	SSP/SSS	Edad	Teorico	Real	% Broncod.	%	
1-ACC	SSP	63	2430	2300	95	2150	-7
2-EVB	SSP	62	2430	3800	156		
3-RRM	SSS	80	-	-	-		
4-JRC	SSS	61	1960	2330	118		
5-AGT	SSS	27	2200	2600	118		
6-MDQ	SSS	58	2720	2920	107		
7-JLS	SSS	65	2670	2120	79		
8-DMM	SSS	54	2200	2600	118		
9-JGM	SSS	67	2200	2300	104		
10-DGS	SSS	45	2430	3400	140		
11-CGC	SSS	58	2430	3300	135	2800	16
12-NRM	SSS	63	2200	2500	113	3100	-30
13-MSS	SSS	56	2200	2400	109		
14-MHV	SSS	61	2200	2600	118		
15-RPM	SSS	62	2430	2750	113		
16-DAC	SSP	55	2430	2400	99		
17-JGS	SSP	50	-	-	-		
18-RMB	SSP	55	2430	3400	139		
19-MLS	SSS	58	2670	3200	119		
20-MCF	SSP	51	2430	2400	98		
21-CAS	SSS	40	2430	2240	92		
22-IGR	SSP	67	2430	2500	103		
23-AMH	SSP	43	2670	2850	106		

Paciente	SSS/P	Edad	Teorico	Real	% Broncod	%
24-CPM	SSS	56	2430	4100	169	
25-ASM	SSS	77	1960	1950	99	
26-CGN	SSP	69	2200	2000	91	
27-AHG	SSS	65	2200	2700	122	
28-CMB	SSP	49	2900	2300	113	
29-VOF	SSS	58	2600	2550	98	
30-CMB	SSP	58	2200	3010	136	
31-AVL	SSP	65	2100	1900	91	
32-JPM	SSS	44	3740	3850	102	
33-AQN	SSP	47	2430	2920	120	
34-MMH	SSS	50	2200	2550	116	
35-MRG	SSS	64	2670	2260	85	
36-CPM	SSS	42	2270	2780	122	
37-CSG	SSP	61	2670	2800	105	
38-CBR	SSS	49	2900	3500	120	

X=	56.3	2435	2724.4	113
DS=	10.6	323.5	545.4	19.1

R. V. #1 TABLA IX

Paciente	SSP/SSS	Edad	Teorico	Real	% Broncod.	%	
1-ACC	SSP	63	1520	1646	108	1687	+2
2-EVB	SSP	62	-	-	-		
3-RRM	SSS	80	-	-	-		
4-JRC	SSS	61	1320	1949	147		
5-AGT	SSS	27	1140	1565	137		
6-MDQ	SSS	58	1770	2238	126		
7-JLS	SSS	65	1730	1820	105		
8-DMM	SSS	54	1300	1292	99		
9-JGM	SSS	67	1460	2300	157		
10-DGS	SSS	45	1360	2447	180		
11-CGC	SSS	58	1520	2700	177	2418	11
12-NRM	SSS	63	1300	1200	92		
13-MSS	SSS	56	1300	3256	250	1982	-40
14-MHV	SSS	61	1380	1510	109		
15-RPM	SSS	62	1520	2280	150		
16-DAC	SSP	55	1520	1850	122		
17-JGS	SSP	50	-	-	-		
18-RMB	SSP	55	1520	2419	159		
19-MLS	SSS	58	-	-	-		
20-MCF	SSP	51	1440	1692	117		
21-CAS	SSS	40	1360	1068	78		
22-IGR	SSP	67	1600	2337	146		
23-AMH	SSP	43	1500	2087	139		

Paciente	SSS/P	Edad	Teorico	Real	% Broncod	%
24-CPM	SSS	56	1520	3392	223	
25-ASM	SSS	77	1400	1869	133	
26-CGN	SSP	69	1460	1237	94	
27-AHG	SSS	65	1460	2373	162	
28-CMB	SSP	49	1700	2973	174	
29-VOF	SSS	58	1800	1700	94	
30-CMB	SSP	58	1300	2410	185	
31-AVL	SSP	65	-	-	-	
32-JFM	SSS	44	2170	3768	174	
33-AQN	SSP	47	1520	2756	181	
34-MMH	SSS	50	-	-	-	
35-MRG	SSS	64	1630	1842	113	
36-CPM	SSS	42	1280	1520	119	
37-CSG	SSP	61	1630	2445	150	
38-CER	SSS	49	1700	2410	141	

---

X=	56.3	1504.1	2136.1	141.9
DS=	10.6	199.4	650.3	38.9

T.L.C.#1 TABLA X

Paciente	SSP/SSS	Edad	Teorico	Real	%	Broncod.	%
1-ACC	SSP	63	4130	4752	115	4875	+2
2-EVB	SSP	62	4130	6089	147		
3-RRM	SSS	80	-	-	-		
4-JRC	SSS	61	4310	2984	87		
5-AGT	SSS	27	4030	4017	99		
6-MDQ	SSS	58	4500	4636	103		
7-JLS	SSS	65	4430	3128	71		
8-DMM	SSS	54	3830	4834	126		
9-JGM	SSS	67	3630	4671	128		
10-DGS	SSS	45	4330	5543	128		
11-CGC	SSS	58	4130	5643	136	4579	+2
12-NRM	SSS	63	3850	4000	103		
13-MSS	SSS	56	3830	5708	149	4462	-12
14-MHV	SSS	61	3730	3799	102		
15-RPM	SSS	62	4130	4984	120		
16-DAC	SSP	55	4130	4743	115		
17-JGS	SSP	50	-	-	-		
18-RMB	SSP	55	4130	5144	124		
19-MLS	SSS	58	4530	5325	117		
20-MCF	SSP	51	4230	4254	100		
21-CAS	SSS	40	4300	4282	99		
22-IGR	SSP	67	4030	4680	116		
23-AMH	SSP	43	4730	5030	106		

Paciente	SSS/P	Edad	Teorico	Real	% Broncod	%
24-CPM	SSS	56	4150	5953	144	
25-ASM	SSS	77	3310	2822	85	
26-CGN	SSP	69	3630	3526	97	
27-AHG	SSS	65	3631	4880	134	
28-CMB	SSP	49	5020	6134	122	
29-VOF	SSS	58	3600	3480	96	
30-CMB	SSP	58	3830	4590	119	
31-AVL	SSP	65	4230	4250	100	
32-JPM	SSS	44	6530	8128	124	
33-AQN	SSP	47	4130	5045	122	
34-MMH	SSS	50	3830	4185	109	
35-MRG	SSS	64	4530	3722	80	
36-CPM	SSS	42	3710	3970	107	
37-CSG	SSP	61	4530	4625	102	
38-CER	SSS	49	5020	4753	94	

---

X=	56.3	4188.4	4675.3	111.8
DS=	10.6	558.5	1025.2	18.5

## RESISTENCIA DE LA VIA AEREA (Raw) TABLA XI

Paciente	SSP/SSS	Edad	Real
1-ACC	SSP	63	2.50
2-EVB	SSP	62	0.93
3-RRM	SSS	80	-
4-JRC	SSS	61	2.64
5-AGT	SSS	27	1.20
6-MDQ	SSS	58	1.80
7-JLS	SSS	65	2.10
8-DMM	SSS	54	1.72
9-JGM	SSS	67	1.60
10-DGS	SSS	45	1.03
11-CGC	SSS	58	1.70
12-NRM	SSS	63	1.60
13-MSS	SSS	56	1.58
14-MHV	SSS	61	2.20
15-RPM	SSS	62	2.20
16-DAC	SSP	55	1.51
17-JGS	SSP	50	-
18-RMB	SSP	55	1.35
19-MLS	SSS	58	0.79
20-MCF	SSP	51	2.80
21-CAS	SSS	40	2.12
22-IGR	SSP	67	1.76
23-AMH	SSP	43	2.10



Paciente	SSS/P	Edad	Real
24-CPM	SSS	56	2.52
25-ASM	SSS	77	5.10
26-CGN	SSP	69	1.25
27-AHG	SSS	65	1.86
28-CMB	SSP	49	2.40
29-VOF	SSS	58	-
30-CMB	SSP	58	1.68
31-AVL	SSP	65	2.68
32-JPM	SSS	44	1.50
33-AQN	SSP	47	2.39
34-MMH	SSS	50	2.20
35-MRG	SSS	64	1.90
36-CPM	SSS	42	4.40
37-CSG	SSP	61	3.50
38-CER	SSS	49	1.80

---

X= 56.3      2.07

DS= 10.6      0.88

## P.M. a F.R.C. TABLA XII

Paciente	SSP/SSS	Edad	Real
1-ACC	SSP	63	71
2-EVB	SSP	62	81
3-RRM	SSS	80	-
4-JRC	SSS	61	40
5-AGT	SSS	27	-
6-MDQ	SSS	58	33
7-JLS	SSS	65	-
8-DMM	SSS	54	71
9-JGM	SSS	67	73
10-DGS	SSS	45	53
11-CGC	SSS	58	72
12-NRM	SSS	63	60
13-MSS	SSS	56	42
14-MHV	SSS	61	55
15-RPM	SSS	62	28
16-DAC	SSP	55	77
17-JGS	SSP	50	-
18-RMB	SSP	55	95
19-MLS	SSS	58	-
20-MCF	SSP	51	74
21-CAS	SSS	40	93
22-IGR	SSP	67	74
23-AMH	SSP	43	79

Paciente	SSS/P	Edad	Real
24-CPM	SSS	56	67
25-ASM	SSS	77	52
26-CGN	SSP	69	27
27-AHG	SSS	65	97
28-CME	SSP	49	65
29-VOF	SSS	58	-
28-CME	SSP	58	63
31-AVL	SSP	65	78
32-JPM	SSS	44	143
33-AQN	SSP	47	78
34-MMH	SSS	50	52
35-MRG	SSS	64	-
36-CPM	SSS	42	81
37-CSG	SSP	61	36
38-CER	SSS	49	44

---

X=	56.3	66.26
DS=	10.6	23.92

GASES. TABLA XIII

Paciente	SSP/SSS	Edad	Ph	P02	PCO2
1-ACC	SSP	63	7.40	72	40
2-EVB	SSP	62	7.38	96	44
3-RRM	SSS	80	7.45	65	43
4-JRC	SSS	61	7.42	73	39
5-AGT	SSS	27	7.37	90	36
6-MDQ	SSS	58	7.38	71	40
7-JLS	SSS	65	7.40	80	40
8-DMM	SSS	54	7.35	85	44
9-JGM	SSS	67	7.41	70	37
10-DGS	SSS	45	7.39	91	33
11-CGC	SSS	58	7.36	74	42
12-NRM	SSS	63	7.38	80	40
13-MSS	SSS	56	7.39	79	42
14-MHV	SSS	61	7.36	90	34
15-RPM	SSS	62	7.45	85	32
16-DAC	SSP	55	7.43	85	35
17-JGS	SSP	50	-	-	-
18-RMB	SSP	55	7.42	108	35
19-MLS	SSS	58	7.41	88	39
20-MCF	SSP	51	7.45	93	35
21-CAS	SSS	40	7.40	95	35
22-IGR	SSP	67	7.40	90	35
23-AMH	SSP	43	7.42	92	37

Paciente	SSS/P	Edad	Ph	PO2	PCO2
24-CPM	SSS	56	7.41	78	41
25-ASM	SSS	77	7.41	73	42
26-CGN	SSP	69	7.40	84	38
27-AHG	SSS	65	7.32	70	43
28-CMB	SSP	49	7.37	90	38
29-VOF	SSS	58		90	
28-CMB	SSP	58	7.38	59	38
31-AVL	SSP	65	7.38	60	36
32-JPM	SSS	44	7.38	91	43
33-AQN	SSP	47	7.42	78	31
34-MMH	SSS	50	7.41	85	39
35-MRG	SSS	64	7.38	85	35
36-CPM	SSS	42	7.38	86	36
37-CSG	SSP	61	7.39	77	43
38-CER	SSS	49	7.40	71	39
	X=	56.3	7.40	81.8	38.4
	DS=	10.6	0.03	10.6	3.6

De los 38 pacientes estudiados, 17 presentaron algún tipo de alteración (44.7 %). Catorce fueron SSS ( 56 % de los SSS) y solo 3 SSP (23 % de los SSP).

Se agruparon los pacientes de la siguiente forma:

- Grupo Obstrutivo: constituido por 4 pacientes con FEV<sub>1</sub>% menor del 70 %.

- Grupo Restrictivo: formado por 6 pacientes con Capacidad vital inferior al 80 % e índice de Tiffeneau normal.

- Pacientes con obstrucción de vía aérea menor de 2 mm: constituido por 6 pacientes con MMEF inferior al 70 % con el resto de parámetros dentro de la normalidad.

- Pacientes con función respiratoria normal. Formado por 21 enfermos.

- Un paciente con insuficiencia respiratoria mixta de predominio restrictivo no se ha incluido en ninguno de los grupos anteriores ya que podría ser factor distorsionador de los resultados.

No hubo diferencias estadísticamente significativas entre los grupos con y sin afectación de la función respiratoria en cuanto a edad, tiempo de evolución de la AR o tiempo de evolución del Síndrome de Sjögren.

Tampoco existieron diferencias significativas entre el grupo con afectación respiratoria y el grupo normal en cuanto a estadio radiológico o funcional en los pacientes con AR, grado de afectación en la biopsia labial o en la gammagrafía parotídea, presencia de nódulos reumatoideos, o positividad para el factor reumatoideo.

Los episodios recurrentes de parotiditis se dieron en el 29.4 % de los pacientes con afectación respiratoria, y en el 38 % en los pacientes no afectados. Estas diferencias no son estadísticamente significativas.

Anormalidades en la serie roja se dieron con mayor frecuencia entre el grupo de los afectados desde el punto de vista respiratorio (35 % frente a 28.5 %) sin que fuera estadísticamente significativo.

La Leucopenia se vio con más frecuencia entre el grupo no afectado (57 %) que entre los afectados (35 %). No fue estadísticamente significativo.

Anomalías en el proteinograma (hipergammaglobulinemia policlonal o aumento de alfa-1 y alfa-2 globulinas) fueron

mas frecuentes en el grupo de afectados (58 %), aunque sin significación estadística.

Entre los pacientes con alguna alteracion en la exploración funcional respiratoria 7 estuvieron asintomaticos, de los 10 sintomáticos 2 presentaron exclusivamente procesos de vias respiratorias altas de repetición y 8 refirieron disnea de mayor o menor intensidad y procesos bronquiales repetitivos con o sin hiperreactividad bronquial.

Desde el punto de vista radiológico en 31 pacientes no se encontró ninguna alteración en el parénquima pulmonar; 3 pacientes mostraban imágenes reticulonodulares en ambas bases; 4 pacientes tubieron anormalidades compatibles con TBC antigua. En 5 pacientes se informó cardiomegalia, dos de ellos estaban diagnosticados de valvulopatía mitral.

No existió correlación entre la afectación radiológica y funcional en ninguno de los grupos.





### GRUPO OBSTRUCTIVO

Estuvo formado por 4 pacientes con índice de Tiffeneau menor del 70%.

De ellos fueron 3 SSS y un SSP.

Los resultados de su exploración funcional respiratoria se muestran en la Tabla XIV. Los datos clínicos y analíticos aparecen en las Tablas XV y XVI.

La edad media de los pacientes fue de 58.25 años. Tuvieron un tiempo de evolución del Síndrome seco entre 1 y 10 años, con una media de 4 años. Los 3 pacientes con AR habían sido diagnosticados hacia una media de 12 años. Ninguno de estos datos era estadísticamente significativo al compararlo con el resto de los grupos. Así mismo tampoco hubo diferencia entre ellos en cuanto al grado de afectación de la biopsia labial, grado de afectación en la gammagrafía de parótidas, estadio radiológico o funcional de su AR., o presencia de parotiditis.

En cuanto a los datos analíticos o inmunológicos la VSG media fue de 50 mm a la primera hora, sólo un paciente tuvo alteraciones en la serie roja; en tres pacientes existió leucopenia de forma reiterada; tres pacientes tuvieron AAN positivos; dos pacientes mostraron hipergammaglobulinemia policlonal. Ninguno de estos datos tiene significancia

estadística al compararlo con el resto de los grupos afectados y con el grupo con función respiratoria normal.

Las Tablas A, B y C muestran la comparación estadística del grupo Obstructivo con el resto de ellos.

Con respecto al grupo Restrictivo los pacientes con Obstrucción tienen índice de Tiffeneau y flujo mesoespiratorio significativamente menores, y VC, TLC<sub>es</sub> y FM a FRC significativamente mayores.

La comparación con el grupo con obstrucción de vía aérea menor de 2mm. muestra que el grupo Obstructivo tiene FEV<sub>1</sub>% y MMEF significativamente menor y TLC<sub>es</sub> mayor. Lo mismo ocurre al compararlo con el grupo de pacientes no afectados desde el punto de vista respiratorio, y además la PO<sub>2</sub> de los pacientes obstruidos (75.75 mm HG de media) es significativamente más baja.

TABLA XIV  
GRUPO OBSTRUCTIVO  
VALORES DE LA EXPLORACION FUNCIONAL RESPIRATORIA

Caso	1	11	13	24	X±DS
CV	121	118	95	93	106.7±3.3
FEV <sub>1</sub>	111	103	76	76	91.75±17.91
FEV <sub>1</sub> %	66	66	62	64	64.5±1.91
MMEF	45	52	32	35	41.0±9.2
FRC <sub>F-1</sub>	95	135	109	169	127±32.54
RV <sub>F-1</sub>	108	177	250	223	189.5±62.13
TLC <sub>F-1</sub>	115	136	139	144	133.5±12.7
Raw	2.5	1.7	1.58	2.52	2.08±0.50
PM a FRC	71	72	42	67	63±14.17
PO2	72	74	79	78	75.75±3.30

Los valores se expresan en tanto por ciento de su valor teórico.

TABLA XV  
GRUPO OBSTRUCTIVO  
DATOS CLINICOS

Caso	1	11	13	24	X±DS
Edad	63	58	56	56	58.25±3
T. E. AR	-	4	19	13	12±7.5
T. E. SS	3	2	10	1	4±4.08
E. Func.	-	II	III	III	
E. Rx	-	II	III	III	
Nodul.	no	si	no	no	
Parotid.	si	si	no	no	
Gammagraf.	II	II	N	II	
Biopsia	III	I	II	-	

Caso	Clinica	Radiologia
1	Disnea. Tos y expect. crónica	Normal.
11	Hiperreactividad bronquial	Normal.
13	Asintomática	Aumento trama base izq placas calcific. pleural. Hipoventilacion bases.
24	Catarros de vias altas y bajas de repetición	Normal.

TABLA XVI  
GRUPO OBSTRUCTIVO  
DATOS ANALITICOS E INMUNOLOGICOS

Caso	1	11	13	24
VSG	70	30	40	60
S. Roja	N	N	N	m. h.
S. Blanca	Leucopenia	Leucopenia	Normal	Leucopenia
ANA	1/160	1/80	1/320	-
Proteinog.	Hiper $\gamma$	N	N	Hiper $\gamma$
FR	++	+++	-	+++

#### GRUPO RESTRICTIVO

Estuvo constituido por 6 pacientes con Capacidad Vital menor del 80% e Índice de Tiffeneau normal. De ellos uno era un SSP y los 5 restantes estaban diagnosticados de AR

Los datos de la exploración funcional respiratoria, así como los clínicos y analíticos se recogen en las Tablas XVII, XVIII y XIX.

El análisis estadístico de los diferentes parámetros clínicos y analíticos no arroja significancia estadística al compararlo con el resto de los grupos afectados o con los pacientes no afectados, aunque este grupo muestra la mayor media de edad (63.3 años) entre los afectados.

La comparación de los valores de función respiratoria entre este grupo y el resto queda plasmado en las Tablas A, D y E.

Los pacientes de este grupo tienen en conjunto una CV menor (con significación estadística) que los del grupo Obstructivo, como era de esperar. Igualmente tienen una FM a FRC menor que los del grupo Obstructivo, y un MMEF y FEV<sub>1</sub>% mayor que estos, como también era de esperar.

Comparados con los pacientes con Obstrucción de vía aérea menor de 2 mm., los pacientes con restricción tienen VC,

FEV<sub>1</sub> y TLC<sub>ml</sub> significativamente menor, como era de esperar y mayor índice de Tiffeneau.

Los pacientes con función respiratoria normal tienen VC, FEV<sub>1</sub>, TLC<sub>ml</sub> y FM a FRC significativamente mayor. La PO<sub>2</sub> media es estadísticamente inferior en los pacientes con restricción.

TABLA XVII  
GRUPO RESTRICTIVO  
VALORES DE LA EXPLORACION FUNCIONAL RESPIRATORIA

Caso	3	4	7	35	37	38	X±DS
VC	62	56	39	71	76	72	62.67±13.71
FEV <sub>1</sub>	66	69	42	81	87	69	69±15.53
FEV <sub>1</sub> %	78	86	79	86	86	77	82±4.43
MMEF	62	98	43	95	116	57	78.5±28.47
FRC <sub>P.L.</sub>	-	118	79	85	105	120	101.4±18.74
RV <sub>F.L.</sub>	-	147	105	113	150	141	131.2±20.72
TLC <sub>P.L.</sub>	-	87	71	80	102	94	86.8±12.03
Raw	-	2.64	2.1	1.9	3.5	1.8	2.39±0.70
PM a FRC	-	40	-	-	36	44	40±4
PO <sub>2</sub>	65	73	80	85	77	71	75.17±7.05

-----  
Valores expresados en tanto por ciento de su valor teórico.



TABLA XVIII  
GRUPO RESTRINGIDO  
DATOS CLINICOS

Caso	3	4	7	35	37	38	X±DS
Edad	80	61	65	64	61	49	63.3±9.97
T. E. AR	8	10	8	17	-	13	11.2±3.83
T. E. SS	8	3	8	10	10	3	7.0±3.22
E. Rx	I	II	III	III	-	III	
E. Func.	I	II	II	II	-	II	
Nodul.	no	no	si	no	no	no	
Parotid.	si	no	no	no	no	no	
Gammagraf.	III	II	IV	-	-	-	
Biopsia.	I	-	II	IV	-	-	

Caso	Radiologia	Clinica
3	Imágenes micronod. bases	Disnea, tos y expect. crónica
4	Compatible con v. mitral	Disnea, catarrros bronq. repet.
7	TBC residual	Disnea, tos y expec. crónica
35	Normal	Asintomática
37	Cardiomegalia	Catarrros bronq. repet.
38	Normal	Asintomática.

TABLA XIX  
GRUPO RESTRICTIVO  
DATOS ANALITICOS E INMUNOLÓGICOS

Caso	3	4	7	35	37	38	X±DS
VSG	70	N	50	60	N	65	47.5±22.30
S. Roja	N	N	N	N	N	m. h.	
S. Blanca	N	N	Leucopenia	N	N	N	
ANA	-	-	-	1/640	1/160	1/160	
Proteinog.	Hiper $\gamma$	N	N	Hiper $\gamma$	N	Hper $\alpha$	
FR	+++	+++	+++	+++	-	+++	

m. h.=anemia microcitica hopocroma

Hiper $\gamma$ =hipergammaglobulinemia

Hper $\alpha$ =aumento de  $\alpha 1$  y  $\alpha 2$  globulinas. N=normal.

GRUPO CON OBSTRUCCION DE VIA AEREA MENOR DE 2 mm.

Estuvo constituido por 6 pacientes con flujo mesoespiratorio inferior al 70 %. La edad media de este grupo (55.17 años) es la menor de los afectados, aunque no es estadísticamente significativa.

El análisis de todos y cada uno de los parámetros clínicos, analíticos e inmunológicos (Tablas XX, XXI y XXII) no muestra diferencias significativas desde el punto de vista estadístico entre este y los demás grupos.

La comparación estadística de los valores funcionales respiratorios de este grupo con los demás se presenta en las Tablas B, D y F.

Los pacientes de este grupo presentaron Índice de Tiffeneau y flujo mesoespiratorio superior a los pacientes obstruidos y  $TLC_{P1}$  menor que estos. Comparados con los pacientes con Restricción, los pacientes con Obstrucción de vía aérea pequeña presentaron mayor Capacidad vital, mayor FEV<sub>1</sub> y  $TLC_{P1}$  y menor Índice de Tiffeneau.

Los pacientes con función respiratoria normal se diferenciaron de este grupo en el índice de Tiffeneau, el flujo mesoespiratorio, FEV<sub>1</sub> y  $TLC_{P1}$ , todos ellos significativamente superiores.

TABLA XX

GRUPO CON OBSTRUCCION DE VIA AEREA MENOR DE 2 mm.

VALORES DE LA EXPLORACION FUNCIONAL RESPIRATORIA

Caso	6	9	14	23	30	32	X±DS
VC	78	103	93	93	87	92	91.0±8.22
FEV <sub>1</sub>	74	102	91	85	87	83	87.0±9.27
FEV <sub>1</sub> %	72	73	73	74	80	72	74.0±3.03
MMEF	54	61	50	57	68	51	56.8±6.79
FRC <sub>F=1</sub>	107	104	118	106	136	102	112±12.94
RV <sub>F=1</sub>	126	157	109	139	185	174	148.3±29.02
TLC <sub>F=1</sub>	103	128	102	106	119	124	113.7±11.40
Raw	1.8	1.6	2.2	2.1	1.7	1.5	1.81±0.28
PM a FRC	33	73	55	79	63	143	74.33±37.28
PO2	71	70	90	92	59	91	78.8±13.99

Los valores se expresan en tanto por ciento de su valor teórico.

TABLA XXI

GRUPO CON OBSTRUCCIÓN DE VIA AEREA MENOR DE 2 mm.

## DATOS CLINICOS

Caso	6	9	14	23	30	32	X±DS
Edad	58	67	61	43	58	44	55.17±9.62
T.E.AR	12	8	14	-	14	6	10.80±3.63
T.E.SS	10	7	6	7	5	1	6.0±2.97
E.RX	III	III	III	-	III	II	
E.Func.	II	II	II	-	III	I	
Nodul.	no	no	si	no	no	si	
Parotid.	no	no	no	no	no	no	
Ygrafia	II	N	-	-	III	N	
Biopsia	-	I	-	I	0-I	-	

Caso	Clinica	Radiologia
6	Asintomatico	Compatible con EFOC
9	Asintomático	Adenopatía calcif. paratraq. der.
14	Asintomático	Normal.
23	Catarros vías altas	Normal.
30	Catarros vías altas	Normal.
32	Asintomático	Normal.



TABLA XXIII  
GRUPO CON FUNCION PULMONAR NORMAL  
VALORES DE LA EXPLORACION FUNCIONAL RESPIRATORIA

	X	DS
VC	99.6	13.8
FEV <sub>1</sub>	103.7	14.5
FEV <sub>1</sub> %	80.6	5.2
MMBF	104.3	22.8
FRC <sub>F1</sub>	114.0	17.2
RV <sub>F1</sub>	131.5	34.2
TLC <sub>F1</sub>	114.05	14.06
Raw	1.9	0.8
PM a FRC	69.6	20.4
PO <sub>2</sub>	86.4	9.8

TABLA XXIV  
GRUPO CON FUNCION PULMONAR NORMAL  
DATOS CLINICOS Y ANALITICOS

	X	DS
Edad	54.0	10.3
T.E.AR	17.0	12.2
T.E.SS	4.76	3.3
Nodulares	3/21	
Parotiditis	7/21	
Ygrafia N	10/18	
VSG	52.38	27.8
FR positivo	15/21	
Alteraciones en S. Roja	6/21	
Alteraciones en S. Blanca	12/21	
AAN positivos	15/21	
Proteinograma patológico	9/21	



## ANALISIS ESTADISTICO

TABLA A

	GO (n=4)	GR (n=6)	
	X (DS)	X (DS)	P
Edad	58.25 (3.3)	63.3 (9.97)	N.S.
VC	106.7 (14.8)	62.67 (13.71)	<0.01
FEV <sub>1</sub>	91.75 (17.91)	69.0 (15.53)	N.S.
FEV <sub>1</sub> %	64.5 (1.91)	82.0 (4.43)	<0.001
MMEF	41.0 (9.2)	78.5 (28.47)	<0.05
FRC <sub>F1</sub>	127 (32.54)	101.4 (18.74)	N.S.
RV <sub>F1</sub>	189.5 (62.13)	131.2 (20.72)	N.S.
TLC <sub>F1</sub>	133.5 (12.7)	86.8 (12.03)	<0.001
Raw	2.08 (0.50)	2.39 (0.70)	N.S.
PM	63.0 (14.17)	40 (4)	<0.05
PO <sub>2</sub>	75.75 (3.30)	75.17 (7.05)	N.S.
T.E. AR	12.0 (7.5)	11.2 (3.83)	N.S.
T.E. SS	4.0 (4.08)	7.0 (3.22)	N.S.
VSG	50.0 (15.8)	47.50 (22.30)	N.S.

Comparacion entre Grupo Obstructivo (GO) y Grupo Restrictivo (GR).

Los valores de la exploración funcional respiratoria van expresados en tanto por ciento de su valor teórico.

T.E.=tiempo de evolución.

TABLA B

	GO (n=4)	GVP (n=6)	
	X (DS)	X (DS)	P
Edad	58.25 (3.3)	55.17 (9.62)	N.S.
VC	106.6 (14.8)	91.0 (8.22)	N.S.
FEV <sub>1</sub>	91.75 (17.91)	87.0 (9.27)	N.S.
FEV <sub>1</sub> %	64.5 (1.91)	74.0 (3.03)	<0.001
MMEF	41.0 (9.2)	56.8 (6.79)	<0.05
FRC <sub>F1</sub>	127 (32.54)	112 (12.94)	N.S.
RV <sub>F1</sub>	189.5 (62.13)	148.3 (29.02)	N.S.
TLC <sub>F1</sub>	133.5 (12.7)	113.67 (11.4)	<0.05
Raw	2.08 (0.50)	1.81 (0.28)	N.S.
PM	63.0 (14.17)	74.33 (37.28)	N.S.
PO2	75.75 (3.30)	78.8 (13.99)	N.S.
T.E. AR	12.0 (7.5)	10.8 (3.63)	N.S.
T.E. SS	4.0 (4.08)	6.0 (2.97)	N.S.
VSG	50 (15.3)	74.67 (21.04)	N.S.

Comparación entre el Grupo Obstructivo (GO) y Grupo con obstrucción de vía aérea menor de 2 mm.

Los valores de la exploración funcional respiratoria se expresan en tanto por ciento de su valor teórico.

T.E.=tiempo de evolución.

TABLA C

	GO (n=4)	GN (n=21)	
	X (DS)	X (DS)	P
Edad	58.25 (3.3)	54.0 (10.3)	N.S.
VC	106.6 (14.8)	99.6 (13.8)	N.S.
FEV <sub>1</sub>	91.75 (17.91)	103.7 (14.5)	N.S.
FEV <sub>1</sub> %	64.5 (1.91)	80.6 (5.2)	<0.001
MMEF	41.0 (9.2)	104.3 (22.8)	<0.001
FRC <sub>F1</sub>	127 (32.54)	114.0 (17.2)	N.S.
RV <sub>F1</sub>	189.5 (62.13)	131.5 (34.2)	N.S.
TLC <sub>F1</sub>	133.5 (12.7)	114.05 (14.06)	<0.05
Raw	2.08 (0.50)	1.9 (0.8)	N.S.
PM	63.0 (14.17)	69.6 (20.4)	N.S.
PO <sub>2</sub>	75.75 (3.30)	86.4 (9.8)	<0.001
T.E. AR	12.0 (7.5)	17 (12.2)	N.S.
T.E. SS	4.0 (4.08)	4.76 (3.3)	N.S.
VSG	50 (15.8)	52.38 (27.8)	N.S.

Comparación entre el Grupo Obstructivo (GO) y Grupo con exploración funcional respiratoria normal.

Los valores de la exploración funcional respiratoria se expresan en tanto por ciento de su valor teórico.

T.E.=tiempo de evolución.

TABLA D

	GR (n=6)	GVP (n=6)	P
	X (DS)	X (DS)	
Edad	63.3 (9.97)	55.17 (9.62)	N.S.
VC	62.67 (13.71)	91.0 (8.22)	<0.01
FEV <sub>1</sub>	69.0 (15.53)	87.0 (9.27)	<0.05
FEV <sub>1</sub> %	82.0 (4.43)	74.0 (3.03)	<0.01
MMEF	78.5 (28.47)	56.8 (6.79)	N.S.
FRC <sub>1</sub>	101.4 (18.74)	112.0 (12.94)	N.S.
RV <sub>1</sub>	131.2 (20.72)	148.3 (29.02)	N.S.
TLC <sub>1</sub>	86.8 (12.03)	113.67 (11.4)	<0.001
Raw	2.39 (0.70)	1.81 (0.28)	N.S.
PM	40.0 (4.0)	74.33 (37.28)	N.S.
PO <sub>2</sub>	75.17 (7.05)	78.8 (13.99)	N.S.
T.E. AR	11.2 (3.83)	10.80 (3.63)	N.S.
T.E. SS	7.0 (3.22)	6.0 (2.97)	N.S.
VSG	47.5 (22.3)	74.67 (21.04)	N.S.

Comparacion entre el Grupo Restrictivo y Grupo con Obstrucción de vía aerea menor de 2 mm.

Los resultados de la exploración funcional respiratoria se expresan en tanto por ciento de su valor teórico.

T.E.=tiempo de evolución.

TABLA E

	GR(n=6)	GN(n=21)	P
	X(DS)	X(DS)	
Edad	63.3(9.97)	54.0(10.3)	N.S.
VC	62.67(13.71)	99.6(13.8)	<0.001
FEV <sub>1</sub>	69.0(15.53)	103.7(14.5)	<0.001
FEV <sub>1</sub> %	82.0(4.43)	80.6(5.2)	N.S.
MMEF	78.5(28.47)	104.3(22.8)	N.S.
FRC <sub>P<sub>1</sub></sub>	101.4(18.74)	114.0(17.2)	N.S.
RV <sub>P<sub>1</sub></sub>	131.2(20.72)	131.5(34.2)	<0.02
TLC <sub>P<sub>1</sub></sub>	86.8(12.03)	114.05(14.06)	<0.001
Raw	2.39(0.70)	1.9(0.8)	N.S.
PM	40.0(4.0)	69.6(20.4)	<0.001
PO <sub>2</sub>	75.17(7.05)	86.4(9.8)	<0.001
T.E.AR	11.2(3.83)	17.0(12.2)	N.S.
T.E.SS	7.0(3.22)	4.76(3.3)	N.S.
VSG	47.5(22.3)	52.38(27.8)	N.S.

Comparacion entre el Grupo Restrictivo y Grupo con función respiratoria normal. Los resultados de la exploración funcional respiratoria se expresan en tanto por ciento de su valor teórico.

T.E.=tiempo de evolución.

TABLA F

	GVP (n=6)	GN (n=21)	P
	X (DS)	X (DS)	
Edad	55.17 (9.62)	54.0 (10.3)	N.S.
VC	91 (8.22)	99.6 (13.8)	N.S.
FEV <sub>1</sub>	87 (9.27)	103.7 (14.5)	<0.01
FEV <sub>1</sub> %	74 (3.03)	80.6 (5.2)	<0.001
MMEF	56.8 (6.79)	104.3 (22.8)	<0.001
FRC <sub>F-1</sub>	112 (12.94)	114.0 (17.2)	N.S.
RV <sub>F-1</sub>	148.3 (29.02)	131.5 (34.2)	N.S.
TLC <sub>F-1</sub>	113.67 (11.4)	114.05 (14.05)	<0.001
Raw	1.81 (0.28)	1.90 (0.80)	N.S.
PM	74.33 (37.28)	69.6 (20.4)	N.S.
PO <sub>2</sub>	78.8 (13.99)	86.4 (9.8)	N.S.
T.E. AR	10.80 (3.63)	17.0 (12.2)	N.S.
T.E. SS	6.0 (2.97)	4.76 (3.3)	N.S.
VSG	74.67 (21.04)	52.38 (27.8)	N.S.

Comparación entre el Grupo con Obstrucción de vía aérea menor de 2 mm. y Grupo con exploración funcional respiratoria normal.

Los valores de dicha exploración se expresan en tanto por ciento de su valor teórico.

T.E.=tiempo de evolución.

## DISCUSSION

Desde antiguo es conocida la asociación de conectivopatias y afectación pleuro-pulmonar.

En 1948 ELLMAN y BALL<sup>(1948)</sup> llamaron la atención sobre la asociación de fibrosis pulmonar y AR al publicar tres casos. Desde entonces numerosos trabajos han tratado de sistematizar los tipos y frecuencia de alteración pulmonar ligados a cada conectivopatía.

La incidencia de afectación pulmonar en la A.R. es muy dispar en las distintas series, según los criterios de inclusión de los pacientes y los métodos diagnósticos empleados. Así PETERSON<sup>(1953)</sup> en el análisis de las radiografías de torax de 702 pacientes con A.R., encuentra una incidencia de fibrosis pulmonar del 1.1 %. DADI et al<sup>(1955)</sup> encuentran alteraciones radiograficas en el 4 % de sus pacientes, cifra similar a la obtenida por WALKER<sup>(1957)</sup> (3.7 % de afectación radiológica pulmonar frente a 0.7 % en los controles sin A.R.) y VIGNON<sup>(1958)</sup> (1.8 % de fibrosis pulmonares radiológicas en 330 casos de A.R.).

En diversos estudios de casos-control<sup>(1957)(1958)</sup>, queda establecida una clara preponderancia de lesiones radiológicas pulmonares en los pacientes con A.R. frente a controles de similares características, sin que exista una lesión radiológica característica de ésta.



En los trabajos en los que se incluye exploración funcional respiratoria (GARCIA LOPEZ A.<sup>(109)</sup>, MARQUEZ VARELA<sup>(110)</sup>, SUBIRO BENDITO<sup>(111)</sup>, SOLARINNE<sup>(112)</sup>, LAITINEN<sup>(113)</sup>, FRANK<sup>(114)</sup>, COLLINS<sup>(115)</sup>) la frecuencia oscila entre un 25 % (GARCIA LOPEZ) y el 47 % de FRANK. La mayoría de los autores encuentran un claro predominio de patrones restrictivos (109) (105) (112) (113) o mixtos<sup>(110) (111)</sup>, a excepción de COLLINS<sup>(115)</sup>, que encuentra en sus pacientes datos concordantes con obstrucción de vía aérea pequeña --menor de 2 mm-. No hace referencia a la asociación de síndrome seco en ninguno de sus pacientes.

Los estudios de función pulmonar en otras conectivopatías como el LES arrojan una incidencia tan alta como del 46 % cuando se incluye la patología pleural<sup>(116)</sup>. Funcionalmente se obtienen patrones restrictivos y disminución de la capacidad de difusión en un alto porcentaje de pacientes, aun estando asintomáticos desde el punto de vista respiratorio<sup>(117) (118)</sup>. En la Esclerosis Sistémica Progresiva la afectación de los test de función respiratoria es mucho más frecuente, encontrándola algunos autores en la mayoría de sus pacientes<sup>(119) (120) (121) (122) (123)</sup>.

Siendo el S.S una enfermedad inflamatoria autoinmune caracterizada principalmente por la infiltración de células mononucleares en las glándulas exocrinas, parecería lógico pensar en una importante afectación de órganos, que como el

pulmón, poseen una ingente cantidad de tales glándulas y que además se halla ricamente vascularizado.

Para estudiar la posible participación bronco-pulmonar en el S.S. hemos intentado eliminar en lo posible factores individuales y exógenos como el hábito de fumar, ambiente laboral, antecedentes conocidos de TBC, infecciones broncopulmonares de repetición, etc. Así mismo hemos eliminado de nuestro estudio aquellos pacientes con conectivopatías que sobradamente sabemos que afectan al pulmón, como el LES, la esclerodermia, etc. centrando nuestro estudio únicamente en pacientes con S.S. Primario y asociado a A.R., afín de que la muestra fuese lo más uniforme posible

Al igual que en las series publicadas por otros autores<sup>(1)(2)(3)(4)(5)(6)(7)(8)(9)(10)(11)(12)(13)(14)(15)(16)(17)(18)(19)(20)(21)(22)(23)(24)(25)(26)(27)(28)(29)(30)(31)(32)(33)(34)(35)(36)(37)(38)(39)(40)(41)(42)(43)(44)(45)(46)(47)(48)(49)(50)(51)(52)(53)(54)(55)(56)(57)(58)(59)(60)(61)(62)(63)(64)(65)(66)(67)(68)(69)(70)(71)(72)(73)(74)(75)(76)(77)(78)(79)(80)(81)(82)(83)(84)(85)(86)(87)(88)(89)(90)(91)(92)(93)(94)(95)(96)(97)(98)(99)(100)</sup>, existe en la nuestra una clara predilección por el sexo femenino (94.7 % de los casos) y la edad media de la vida (56.71 años de media) sin diferencias con significación estadística entre los pacientes con la forma primaria y secundaria de la enfermedad.

El tiempo de evolución de la A.R. en los pacientes con la forma secundaria de la enfermedad oscilo entre los 4 y los 39 años, no existiendo relación entre dicho tiempo y la presencia de enfermedad pulmonar asociada. Así mismo tampoco hemos encontrado relación entre el estadio funcional y radiológico de la A.R. y la existencia o no de alteraciones

funcionales respiratorias. Coincidimos en este aspecto con los estudios de función respiratoria realizados por SALORINNE<sup>(11)</sup> en otras conectivopatías (A.R., LES y ESP).

En la serie de VITALI<sup>(12)</sup> los pacientes con la forma secundaria de la enfermedad mostraron mayor afectación en las pruebas funcionales respiratorias. MOUTSOPOULOS<sup>(13)(14)</sup>, STRIMLAN<sup>(15)</sup> y FAIRFAX<sup>(16)</sup> no encuentran esta relación. Nosotros coincidimos con VITALI en una mayor frecuencia de afectación entre los individuos con formas secundarias de enfermedad.

MOUTSOPOULOS<sup>(14)</sup> encontró una mayor incidencia de parotiditis, fenómeno Raynaud, púrpura, esplenomegalia y linfadenopatías en los pacientes con S.S. Primario, hecho que no se dió en nuestra serie. De igual forma no encontramos relación entre la sintomatología oral y el grado de afectación observado en la biopsia labial o en la gammagrafía parotídea, difiriendo en este aspecto con las observaciones de DANIELS T.E.<sup>(17)</sup>.

En ningún pacientes de nuestra serie se ha demostrado degeneración linfomatosa hasta la fecha, en tanto que KASSAN et al<sup>(18)</sup> la encuentran en 7 de 136 mujeres estudiadas con S.S., lo que supondría un riesgo de 43.8 veces el de la población general. Otros autores como SCULLY R.E.<sup>(19)</sup>, COLLAZOS GONZALEZ<sup>(20)</sup>, GONZALEZ HERNANDEZ<sup>(21)</sup> y COBO REINOSO<sup>(22)</sup> comunican casos aislados. TALAL et al<sup>(23)(24)</sup> en

su revisión de la literatura hasta 1987, recogen más de 200 casos de Linfomas no Hodgkin desarrollados en pacientes con S.S.

Sólo en un paciente de nuestra serie se dió afectación hepática manifestada por elevación persistente de las enzimas transaminasas, sin que se disponga de estudio histológico. Importa mencionar que se trataba de una paciente sin antecedentes de etilismo crónico ni factores de riesgo para Hepatitis B o NoA NoB.

Ningún paciente de nuestra serie mostró alteración funcional tubular renal. Dos pacientes presentaron Glomerulonefritis (una forma proliferativa extracapilar y otra membranosa, ambos con la forma secundaria de la enfermedad y que habían recibido múltiples tratamientos para su enfermedad de base potencialmente nefrotóxicos (AINES, Oro parenteral, D-Penicilamina). En otros tres pacientes se encontraron alteraciones en el sedimento urinario (microhematuria y/o proteinuria) sin que se dispusiera de estudio histológico a la hora de concluir este trabajo.

Las manifestaciones cutaneas, vasculíticas, alérgicas, nerviosas, tiroideas, etc de nuestra serie fueron similares a las comunicadas por otros autores<sup>(1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17,18,19,20,21,22,23,24,25,26,27,28,29,30,31,32,33,34,35,36,37,38,39,40,41,42,43,44,45,46,47,48,49,50,51,52,53,54,55,56,57,58,59,60,61,62,63,64,65,66,67,68,69,70,71,72,73,74,75,76,77,78,79,80,81,82,83,84,85,86,87,88,89,90,91,92,93,94,95,96,97,98,99,100)</sup>; en seis casos existieron alergias medicamentosas múltiples, 5 pacientes manifestaban fenómeno de Raynaud típico, tres pacientes referían disfagia, un paciente estaba diagnosticada

do de una Colitis Ulcerosa que en ese momento se encontraba en remisión parcial con Sulfasalazina,, así mismo en un caso se había recogido en las historias clínicas la aparición de úlceras en piernas, eritema nodoso, vitiligo, aftosis bucal; dos enfermos habían padecido lesiones vasculíticas en dedos y dos enfermos más estaban en tratamiento por Hipotiroidismo.

La Poliartritis no erosiva (que no cumplía criterios de A.R.) se encontró en seis de nuestros pacientes con enfermedad Primaria (el 50 % de los S.S.P.). Así mismo hemos visto con frecuencia la Poliartritis Nodular Primaria (23 % de los S.S.P.) como ya habían hecho notar otros autores<sup>(10)</sup>. Con frecuencia este había sido el motivo de la consulta a la Sección de Reumatología, y los síntomas secos (xeroftalmia, Xerostomia...) se encontraron en el interrogatorio rutinario. En resumen, 10 de 13 pacientes con S.S.P. (76.9 %) tuvieron en algún momento de su enfermedad signos o síntomas que involucraban al aparato Locomotor, incluyendo la Poliartritis Nodular Primaria, destacando una Poliartritis (no A.R.) en el 50 % de ellos. Es de destacar que la mayoría de estos pacientes artríticos, se encontraban hasta el momento de esta revisión sin diagnóstico definitivo. Este aspecto, interesante, hace que propongamos la búsqueda sistemática del síndrome seco en todo síndrome articular poco definido

Como en otros trabajos<sup>(1,2,3,4,5)</sup> se encontró VSG prmanentemente elevada en un gran porcentaje de nuestros pacientes (81.5 %) una vez que se habia diagnosticado la enfermedad; en varios casos este dato habia llevado a descartar reiteradamente Amiloidosis y otros procesos afines capaces de complicar la evolución de las Poliartritis crónicas. Las alteraciones de la serie roja fueron asi mismo frecuentes (31.5 % de los casos) en forma de anemia microcítica hipocroma o normocítica normocromica. La leucopenia con linfopenia se vió de forma repetitiva en el 47.3 % de los casos, mayor frecuencia de la encontrada en otras series<sup>(6,7,8,9)</sup>

Cioncidimos con otros autores<sup>(10,11,12,13,14,15,16,17,18,19)</sup> en la alta incidencia de Factor Reumatoideo en el suero de nuestros pacientes (78.9 %), existiendo una relación estadísticamente significativa entre la presencia de este y la forma secundaria de la enfermedad.

Hemos podido comprobar una alta incidencia de alteraciones en el proteinograma sanguineo (50 % de los casos) especialmente en forma de hipergammaglobulinemia policlonal, hecho ya señalado en numerosas publicaciones<sup>(20,21,22,23,24,25,26,27,28,29,30,31,32,33,34,35,36,37,38,39,40,41,42,43,44,45,46,47,48,49,50,51,52,53,54,55,56,57,58,59,60,61,62,63,64,65,66,67,68,69,70,71,72,73,74,75,76,77,78,79,80,81,82,83,84,85,86,87,88,89,90,91,92,93,94,95,96,97,98,99,100)</sup> y atribuido a las alteraciones de la inmunidad humoral presentes en el síndrome. En un paciente se constató una hipogammaglobulinemia de forma repetida. Los autores señalan este hecho<sup>(44,45)</sup> como premonitorio del desarrollo de un Linfoma, situación que no se ha demostrado hasta la fecha en esta enferma.

La prevalencia de A.A.N. positivos (títulos  $> 1/20$ ) en nuestros pacientes es similar a la reportada en otras series (68.4 %), no existiendo relación con significación estadística con las formas primarias o secundarias de la enfermedad. Los ENA del tipo SS-B estuvieron presentes en el suero de dos pacientes con S.S.P.. Autores como HARLEY<sup>(21)</sup> los encuentran en todos sus pacientes con S.S.P.. Sólo en un caso hemos demostrado anticuerpos organoespecíficos (anti células parietales gástricas).

En general, las alteraciones analíticas (VSG elevada, hiperproteinemia, anemia, ANA positivos) fueron más frecuentes entre los pacientes con afectación pulmonar, aunque sin alcanzar significación estadística.

Se encontraron alteraciones en las pruebas funcionales respiratorias en el 44.7 % de los pacientes estudiados. Aunque estas alteraciones fueron más frecuentes entre los pacientes con A.R. (56 %), el análisis estadístico no fue significativo. Aunque no disponemos de un grupo control de pacientes con AR sin Síndrome de Sjögren asociado para comparar los resultados, en la bibliografía consultada la afectación en las pruebas funcionales en estos pacientes oscila entre el 25%<sup>(22)</sup> y el 47%<sup>(14)</sup>. Es por tanto mayor la afectación pulmonar en los pacientes con S.S. asociado a A.R. que en aquellos con A.R. sola y similar a la encontrada en otras conectivopatías<sup>(11,23,24)</sup>.

La prevalencia de afectación pulmonar en el S.S. en la literatura es muy dispar, según se hayan considerado para su inclusión aspectos clínicos, radiológicos, funcionales o patológicos. STRIMLAN<sup>(1)</sup> la sitúa en un 9 % de su serie de 343 pacientes. Autores como MONTEAGUDO<sup>(2)</sup> y CONTANTOPOULOS<sup>(3)</sup> dan cifras mucho mayores (26 y 75 % respectivamente) que se aproximan más a nuestros hallazgos.

Como CONSTANTOPOULOS<sup>(3)</sup> nosotros no encontramos diferencias clínicas ni serológicas entre los pacientes con o sin afectación respiratoria.

Atendiendo a los resultados de la exploración funcional respiratoria los pacientes se dividieron en los siguientes grupos: 1) Grupo obstructivo. Constituido por cuatro pacientes con Índice de Tiffeneau (FEV<sub>1</sub> %) inferior al 70 %; 2) Pacientes con obstrucción de vías aéreas menores de 2 mm (flujo mesoespiratorio -MMEF- inferior al 70 % con el resto de parámetros espirográficos normales), constituido por 6 pacientes. Hemos creído conveniente la separación de éstos últimos del grupo obstructivo general por considerarse esta última patología como específica del S.S. en algunas publicaciones (FAIRFAX<sup>(4)</sup>). 3) Grupo restrictivo formado por 6 enfermos con Capacidad Vital inferior al 80 % e Índice de Tiffeneau normal. 4) Un paciente con insuficiencia respiratoria mixta de predominio restrictivo. No se incluyó en ninguno de los grupos anteriores ya que pensamos que





podría ser un factor distorsionante de los resultados. 5) Veintiun pacientes con función respiratoria normal.

Considerados en su conjunto, los pacientes con Síndrome de Sjogren presentaron datos espirográficos dentro de la normalidad (Tablas IV, V, VI, VII, VIII, IX, X, XI, XII), aunque con amplias Desviaciones Típicas lo que da idea de la variabilidad de la muestra. Los valores gasométricos medios son así mismo normales (Tabla XIII).

No encontramos diferencias estadísticamente significativas entre los grupos con y sin afectación respiratoria en cuanto a la edad, tiempo de evolución de la A.R. o tiempo de evolución del síndrome seco. Tampoco vimos diferencias con significación estadística entre los dos grupos en cuanto a estadio radiológico o funcional entre los pacientes con A.R., grado de afectación en la biopsia labial, grado de afectación en la gammagrafía parotídea, presencia de nódulos reumatoideos o positividad para el F.R. Los episodios recurrentes de parotiditis fueron algo más frecuentes en el grupo de los no afectados (38 % frente a 29.4 %) aunque sin significación estadística.

No existe en nuestra serie correlación entre la clínica, radiología respiratoria y alteración en la función respiratoria. Si bien la clínica fue algo más llamativa en los pacientes afectados desde el punto de vista respiratorio, no llegó a ser estadísticamente significativo.

Si consideramos en conjunto los pacientes con Obstrucción (pacientes con Índice de Tiffeneau inferior al 70 % y pacientes con flujo mesoespiratorio bajo), esta es, con mucho, la patología predominante en nuestro estudio (10 casos). No encontramos diferencias con significación estadística entre el grupo con obstrucción pura y el grupo con obstrucción de vía aérea pequeña, más que los espirográficos que hemos tomado para definirlos. Varios autores hacen énfasis en este tipo de patología en sus pacientes. FAIRFAX<sup>(1933)</sup> encuentra estrechamiento de vías aéreas periféricas en 9 de 11 pacientes testados. En las series de NEWBALL<sup>(1941)</sup>, SEGAL<sup>(1942)</sup> y CONSTANTOPOULOS<sup>(1943)</sup> es también la obstrucción la principal alteración funcional respiratoria. Para estos autores sería la infiltración de las glándulas de la luz bronquial la responsable de estos cuadros, llegando en la periferia a producir su obstrucción completa. Es de destacar que en las series revisadas en las que se estudia la función pulmonar de pacientes con A.R. (sin S.S. asociado) hay un predominio de patrones restrictivos<sup>(1933, 1941, 1942, 1943)</sup> o mixtos<sup>(1941, 1942)</sup>, a excepción de la de COLLINS<sup>(1945)</sup> que encuentra datos de obstrucción de vías aéreas periféricas, que él atribuye al tabaquismo de sus pacientes. No se hace mención a la investigación de un posible síndrome seco asociado.

No existieron diferencias entre el grupo obstructivo y el resto de afectados y no afectados en cuanto a parámetros clínicos, analíticos o inmunológicos. En la serie de VITALI

«<sup>22</sup>», los parámetros que indican obstrucción, fueron más severos en los pacientes con la forma secundaria de la enfermedad. Nosotros coincidimos con él al encontrar una mayor frecuencia de afectación en el grupo con Artritis Reumatoide ( 2 primarios frente a 8 secundarios).

Encontramos en nuestro estudio 7 pacientes con restricción respiratoria (seis de ellos con restricción pura y uno con insuficiencia respiratoria mixta de predominio restrictivo), con una clara prevalencia de las formas secundarias de la enfermedad (6 casos). No existió ningún parámetro clínico, analítico, radiológico o inmunológico con significación estadística cuando se compararon con el resto de los afectados (salvo por el ya mencionado predominio de las formas secundarias de enfermedad) y con el grupo funcionalmente normal. Desde el punto de vista gasométrico, estos pacientes tienen una PO<sub>2</sub> media menor con significación estadística.

En la serie de NEWBALL<sup>«24»</sup> no se documentó ningún paciente con restricción respiratoria, hecho que el autor atribuye a la no existencia de conectivopatía asociada en ninguno de sus enfermos. En otros estudios se comunican incidencias de patrones restrictivos entre el 4 % de la serie de STRIMLAN<sup>«25»</sup> y el 25 % en la de CONSTANTOPOULOS<sup>«26»</sup>. Otros autores comunican casos aislados de fibrosis pulmonar o neumonitis intersticial con patron restrictivo en la espirografía<sup>«27»«28»«29»</sup>.

Pensamos que es de destacar en esta serie la poca expresividad radiológica de las alteraciones funcionales, no existiendo en ningún caso imágenes radiológicas compatibles con fibrosis pulmonar, y sólo en dos casos (un obstructivo y un restrictivo) imágenes reticulares en bases de escasa significación.

Clinicamente estaban mas afectados los pacientes con obstrucción o restricción pura que los pacientes con obstrucción exclusiva de vías aéreas menores de 2 mm (flujo mesoespiratorio inferior al 70 % con índice de Tiffeneau normal) o con pruebas funcionales respiratorias normales, los cuales estaban asintomáticos o presentaban únicamente procesos de repetición de vías aéreas altas. En cualquier caso la diferencia no tiene significación estadística

Aunque no poseemos un diagnóstico etiológico de los pacientes afectados por problemas técnicos (hemos estado privados de técnicas de difusión pulmonar durante 2 años en nuestro Hospital), estructurales (no disponemos aún de técnicas de lavado broncoalveolar) y de diversa índole (negativa de los enfermos de someterse a pruebas diagnósticas cruentas), pensamos que nuestro estudio arroja una nueva perspectiva sobre esta apasionante enfermedad, siendo el primero de estas características que se realiza en nuestro país. En la actualidad estamos estudiando el fenotipo HLA de estos pacientes, y están ya en marcha las técnicas de difusión pulmonar y en montaje las de lavado

broncoalveolar con las que pensamos obtener algo más de luz para nuestros hallazgos.

## CONCLUSIONES

- 1 Hemos encontrado alteración de las pruebas funcionales respiratorias en 17 pacientes de los 38 estudiados (44.7 %) con S.S. y sin afectación pulmonar previa conocida.
- 2 En los pacientes con S.S. asociado a Artritis Reumatoide se dió alteración de las pruebas funcionales respiratorias en el 56 % de los casos, cifra superior a la que se encuentra en la literatura para pacientes con A.R. sin S.S. asociado.
- 3 Los pacientes que mostraron alguna alteración en las pruebas de función respiratoria se agruparon de la siguiente forma: 10 pacientes con obstrucción al flujo aereo (4 con obstrucción puro y 6 con obstrucción de vias aereas menores de 2 mm exclusivamente); 6 pacientes con restricción respiratoria pura y 1 con insuficiencia respiratoria mixta de predominio restrictivo.
- 4 Los pacientes con Síndrome de Sjögren asociado a Artritis Reumatoide presentan con mas frecuencia enfermedad pulmonar (56 %) que los que tienen un Síndrome de Sjögren aislado (23 %).

- 5           Se ha encontrado un claro predominio femenino en los pacientes con Síndrome de Sjögren, tanto en los que tienen afectación respiratoria como en los que no la tienen.
- 6           La comparación entre pacientes con alteraciones funcionales respiratorias y sin alteraciones, no arroja significación estadística en cuanto a la edad, tiempo de evolución de la A.R. o tiempo de evolución del S.S. Así mismo tampoco existen diferencias en cuanto al estadio radiológico o funcional de la A.R. o grado de afectación en la biopsia labial.
- 7           Los parámetros analíticos (VSG elevada, hiperproteïnemia, anemia, ANA positivos), en general, están más alterados en el grupo con afectación pulmonar , aunque no alcanza significación estadística.
- 8           No encontramos correlación entre la clínica respiratoria, radiología pulmonar y pruebas funcionales respiratorias, siendo de destacar la escasa expresividad de la radiología pulmonar en todos nuestros casos.
- 9           Los pacientes con alteración funcional respiratoria de tipo Obstructivo fueron los más



numerosos entre los afectados (10 de 17), no existiendo ningún dato clínico, analítico, radiológico o inmunológico distintivo del grupo.

10 Los pacientes con Restricción pulmonar, así mismo, no presentaron ningún dato clínico, analítico, radiológico o inmunológico peculiar, salvo el de predominar también entre los pacientes con A.R. y tener una PO<sub>2</sub> significativamente menor que el resto de los grupos.

11 Estimamos oportuno el estudio de la función respiratoria en los pacientes con Síndrome de Sjogren aun en los casos con estudios radiológicos pulmonares negativos, dada la baja expresividad radiológica de la patología intersticial en fases iniciales.

12 En cuanto a la afectación del aparato Locomotor entre nuestros pacientes con Síndrome de Sjögren, se encontraba presente en el 50 % de los casos, algunos de ellos con diagnóstico de Poliartritis sin filiar, lo que nos hace proponer la búsqueda sistemática de síntomas de sequedad entre los pacientes con síndromes articulares mal definidos.

RESUMEN

Hemos estudiado un total de 38 pacientes afectados de Síndrome de Sjogren, de ellos 13 corresponden a formas primarias (sin otra conectivopatía asociada) y 25 secundarios a Artritis Reumatoide. Hemos eliminado del estudio los pacientes con enfermedad pulmonar previa conocida, hábito tabaquico y otras conectivopatias a fin de unificar la patologia.

Se encontraron un total de 17 pacientes con alguna alteración en las pruebas funcionales respiratorias (44.7 %), que se clasificaron de la siguiente forma: 10 pacientes con paytrones obstructivos (6 de ellos exclusivamente con obstrucción de vía aerea pequeña -menor de 2 mm-), 6 pacientes con restricción respiratoria y un paciente con insuficiencia respiratoria mixta de predominio restrictivo.

Entre los afectados desde el punto de vista respiratorio predominan aquellos con A.R. asociada, con un claro predominio de las mujeres en todos los grupos.

Se compararon todos los grupos afectados entre si y con el grupo sin afectación pulmonar, no encontrandose ningún dato clinico, analítico, radiológico o inmunológico distintivo de ninguno de ellos, salvo que el grupo restrictivo mostró una PO<sub>2</sub> significativamente menor que el resto.

Importa destacar la baja expresividad radiológica de todos los casos, lo que nos hace proponer el estudio funcional respiratorio como rutinario en estos pacientes.

Hemos encontrado una alta incidencia de signos y síntomas del aparato locomotor entre nuestros pacientes con S.S.P., hecho tal vez condicionado por haber sido diagnosticados todo ellos en la Sección de Reumatología.

## BIBLIOGRAFIA

- (1) SJÖGREN, H.: Zur Kenntnis der Keratoconjunctivitis sicca (Keratitis filiiformis bei Hypofunktion der Tränendrüsen). Acta Ophthalmol. 11:1, 1933.
- (2) BLOCH, K.J., BUCHANAN, W.W., WOHL, M.J., BUNIN, J.J. " Sjögren Syndrome. A clinico-pathologic study of 63 cases"  
Medicine (Baltimore), 44, 187-234, 1965.
- (3) VILLAR ORTIZ, J., PALOMINO-NICAS, J., CONDE GARCIA, J., PIEDRA PRIEGO, J., MANSO GARCIA, F., LAPETRA PERALTA, J.: "Sindrome de Sjögren. Analisis de 43 pacientes".  
Rev. Clin. Esp. 176, 442-447, Mayo-1985.
- (4) CHAOUAT, Y., FAURES, B., KANOVITCH, B., ET AL: Les manifestations Rhumatismales du Syndrome de Gougerot-Houwers-Sjögren. Revue du Rhum. 1977, 44, (7-9), 461-469.
- (5) PAMIES ANDREU, E., SANCHEZ ROMAN, J., CONDE GARCIA, J.: "Sindrome de Sjögren asociado a fascitis eosinofila".  
Rev. Clin. Esp. Tomo 171, nº1, 1983.

- (6) MONTEBAGUDO, J., LOPEZ-LONGO, J.F., PEREDA, C. ET AL:  
Síndrome de Sjögren. Estudio prospectivo de 26  
pacientes.  
Rev. Esp. Reum. Vol 13, Nº 3:90-94, Jul-Agos/86.
- (7) MARTIN, L., OJEDA, E., MIJARES, P., ARRIETA, J.R.,  
SELLARES, R., TORRADO, J.: Dos casos familiares de  
Síndrome de Sjögren asociados a crioglobulinemia y  
glomerulonefritis. Rev. Clin. Esp. 1988. Vol 182.  
Nº3:160-162.
- (8) MAY, V., ARISTOFF, H., LECOQ, G.: Syndrome de  
Gougerot-Sjögren induit par la D-Penicillamine. A  
propos d'un cas. Revue du Rhum. 1977, 44, (7-  
9):497-501.
- (9) COLL, J., RIVES, A., GRINO, M.C., SETOAIN, J.,  
VIVANCOS, J., BALLCELL, A.: Prevalence of Sjögren's  
syndrome in autoimmune diseases.  
Ann.Int. Med., 1987, 46,286-289.
- (10) MANTHORPE, R.: Clinical manifestations of Sjögren's  
Syndrome. XIth European Congress of Rheum. Athens  
1987. Plenary lectures and round tables  
discussions. pp 1158-161.

- (11) FOX, R. I., ROBINSON, C. A., CURD, J. G., KOZIN, F., HOWELL, F. V.: " Sjögren Syndrome: Proposed criteria for classification".  
Arthritis and Rheum. May-1986 577-585
- (12) DANIELS, T. E., FOWEL, M. R., SYLVESTER, R. A., TALAL N.: "An evaluation of salivary scintigraphy in Sjögren Syndrome".  
Arthritis Rheum. 22:809-814. 1979.
- (13) COLL DAROCA J. "Nuevos conceptos del Síndrome de Sjögren".  
Med. Clin. Vol 89, Nº3:108-111, Jun/87.
- (14) STEVENS M. B. "Sjögren's syndrome. Connective tissue disease in the elderly."  
Clinics in Rheumatic diseases. 12:1, Apr/86.
- (15) SCHIRMER, O.: Studien zur Physiologie und Pathologie der Tränenabsonderung und Tränenabfluss. Arch. Ophthalmol., 1903, 56:197.
- (16) SCHARF, Y., MEYER, E., SCHARF, J., NAHIR, M., ZONIS, S. Morphology of microvilli of the conjunctiva in Sjögren's Syndrome. Xth European Congress of Rheum. Athens. Greece 1987. P-569.



- (16bis) HERMANS, H., HAUSLER, R., VISCHER, T. L.: Diagnostic différentiel entre syndrome de Gougerot-Sjögren et Sialadenose par la scintigraphie quantitative des glandes salivaires. Revue du Rhum. 1977, 44(2), 99-103.
- (17) DIJKSTRA, P. F.: Clasificación y diagnóstico diferencial de las características sialográficas del Síndrome de Sjögren. Rheum. Rev. Rep. 1983, vol 3, nº 11:393-400.
- (18) DE CLERCK, L. S., CORTHOUT, B., FRANCX, L., BRUSSAARD, C., STEVENS, W. J., SCHEPPER, A.: Ultrasonography (US) and computer tomography (CT) of the salivary glands in the evaluation of Sjögren's Syndrome (SS). Comparison with sialography. Xith European Congress of Rheum. Athens 1987. F-366.
- (19) GREENSPAN, T. E.: "The histopathology of Sjögren Syndrome in labial salivary gland biopsies" Orol. Surg. 1974. 37:217-229.
- (20) ANDERSON, L. G. et TALAL, n.: "The spectrum of benign to malignant lympho-proliferation in Sjögren's syndrome". Clin. Exper. Imm. 1972;10,199-221.

- (21) DANIELS, T.E. "Labial salivary gland biopsy in Sjögren Syndrome".  
Arth. Rheum. 27:147-155. 1984.
- (22) BISSON, M., MASSIAS, P., SEGOND, P., JACQUOT, J.M.,  
BRUNAUD, M.D.: Syndrome de Gougerot-Sjögren et  
Pseudolymphome. A propos d'une observation. Rev du  
Rhum. 1978, 45, 5, 357-360.
- (23) ROTHMAN S, BLOCH M. "Sjögren's syndrome associated  
with lymphoblastoma and hypersplenism".  
Arch. Derm. Syph. (chic) 1951; 63:642.
- (24) KASSAN, S.S., THOMAS, T.L., MOUTSOPOULOS, H.M. ET AL:  
"Increased risk of Lymphoma in sicca syndrome".  
Ann. Int. Med. 89:888-892. 1978.
- (25) SCULLY, R.E., MARK, E.J., McNEELY, B.U.: Case record  
of the Massachusetts General Hospital. The New  
Eng. J. Med. 1981. Vol 305. Nº3.
- (26) COLLAZOS GONZALEZ, J., FERNANDEZ GARCIA J.A.,  
SANCHEZ MAJANO, J.L., BENEITEZ GOMEZ, C.: Síndrome  
de Sjögren y linfoma. Una asociación a tener en  
cuenta. Rev. Clin. Esp. Vol 181, Nº2:118.  
Jun/87.

- (27) GONZALEZ HERNANDEZ, T., BALSA CRIADO, A., GARCIA GIRON, C., CRESPO ECHEVARRIA, M.: Linfoma de parotida en un Síndrome de Sjögren. Med. Clin. 1988. Vol 90. Nº12:515.
- (28) COBO REINOSO. "Linfoma inmonoblastico y neiritis intersticial en un Síndrome de Sjögren". Med. Clin. (Barc) 83:420-423. 1984.
- (29) TALAL, N. In. Rheumatology 1985, 85:365-369.
- (30) TALAL, N., DAUPHINEE, M. Lymphoproliferation and lymphoid malignancy in Sjogren's Syndrome. XIth European Congress of Rheumatology. Athens, Greece 1987.
- (31) ZULLMAN, J., JAFFE, R., TALAL, N.: "Evidence that the malignant lymphoma of Sjögren Syndrome is a monoclonal B-cell neoplasm". The N. Engl. J. of Med. vol 299, nº22- Nov-1978.
- (32) GOTO, M., TANIMOTO, K., CHIHARA, T., HORIUCHI, Y. I.: Natural cell-mediated cytotoxicity in Sjogren's Syndrome and rheumatoid arthritis. Arthritis and Rheum 1981; 24:1377-1382.
- (33) LOPEZ, C.: Genetic resistance to herpesvirus infections. Role of Natural Killer cells. In

Skamene S., Kongshevn, I., and Laudry, M. (Eds).  
Genetic control of Natural Resistance to infection  
and Malignancy. P.253. Neu York. Academic Press.  
1980.

(34) VAUKY, F. T., ARGROV, S. A., EINHORN, A., KLEIN, E.:  
Role of alloantigens in natural Killing.  
Allogeneic but not autologous tumor biopsy cells  
are sensitive for interferon-induced cytotoxicity  
of human blood lymphocytes. J. Exper. Med. 1980.  
151:1151.

(35) RAMIREZ MATA, M., PEÑA-ANCIREZ, F. F., ALARCON  
SEGOVIA, D.: Abnormal oesophageal motility in  
primary Sjögren' syndrome. J. Rheumatol. 1975,  
3:63

(36) TSIANOS, E. B., CHIRAS, C. D.: Oesophageal dysfunction  
in patients with primary Sjögren Syndrome".

(37) COLL, J., COSTA, J., RODES, J., BRUGUERA, M.,  
BALCELLS, A.: Síndrome de Sjögren en la Cirrosis  
Biliar Primitiva. Med. Clinic (Barc) 1978, 70:250.

(38) HURTADO FERNANDEZ-LLAMAZARES, A., BETANCOR LEON, P.,  
PERA, J., SCHULER PEREZ, A.: Síndrome de Sjögren y  
neopatopatia. Med. Clinic. (Barc). 1977, 69: 511-  
514.



- (39) MASON, A. M. S., McILLMURRAY, M. B., GOLDING, G. L.,  
HUGHES D. T. D.: Fibrosing alveolitis associated  
with renal tubular acidosis.  
Brit. Med. J. 1970.; 4, 596-599.
- (40) SILVERSTEIN R.: "El riñón en el Síndrome de  
Sjögren". Patología renal en las enfermedades  
sistémicas. Barcelona. Ed. Doyma 1984; 79-86.
- (41) SHUNICHI SHIOZAWA, KAZUKO SHIOZAWA, SHINICHI  
SHIMIZU, MASAKI NAKADA, TAKASHI ISOBE, TAKUO  
FUJITA: Clinical studies of renal disease in  
Sjögren's Syndrome. Ann. Rheum. Dis. 1987; 46,  
768-772.
- (42) MOUTSOPOULOS, H. M., BALOW, J. E., LAWLEY, T. J., STAHL  
N. I., ANTONOVYCH, T. T., CHUSED, T. M.: "Immune  
complex glomerulonephritis in sicca syndrome".  
Am. J. Med. 1978; 64: 955-960.
- (43) BONET SOL, J., TELXIDO PLANAS, J., COSTA PINEL, B.,  
MAYAYO ARTAL, E., CARRERA, M.: "Síndrome de Sjögren  
y glomerulonefritis membranosa".  
Rev. Clin. Esp. 1985; 177: 191-193.
- (44) WHALEY K. and ALSPAUGHT M. "Sjögren's Syndrome".  
Kelley. Textbook of Rheumatology. Second edition.  
1985. 956-978.

- (45) ALEXANDER, E. L., PROVOST, T. T., STEVENS, M. B.,  
ALEXANDER, G. E.: Neurologic complications of  
primary Sjögren's Syndrome.  
Medicine (Baltimore) 1982, Vol 61. N24:247-257.
- (46) GRAUS, F., KANTEREWICZ, E.: Neuropatia sensitiva y  
Síndrome de Sjögren primario. Med. Clin. 1988. Vol  
90, N26:266-267.
- (47) KENNET, R. P., HARDING, A. E.: Peripheral neuropathy  
associated with sicca syndrome. J. Neurol.  
Neurosurgery and Psychiatry. (1986);49:90-92.
- (48) ALEXANDER, E. L., ARNETT, F. C., PROVOST, T. T., STEVENS  
M. V.: Sjögren's syndrome: association of anti-  
Ro(SS-A) antibodies with vasculitis, hematologic  
abnormalities, and serologic hyperreactivity.  
Ann. Int. Med. 1983. Vol 98:155-159.
- (49) FERREIRO, J. E., ROBALINO, B. D., SALDANA, M. J.:  
"Primary Sjögren's syndrome with diffuse cerebral  
vasculitis and lymphocytic interstitial  
pneumonitis".  
The Am. J. of Med, vol 82:1227-1232.
- (50) MALINOW, K. L., MOLINA, R., GORDON, B., SELNES, O. A.,  
PROVOST, T. T., ALEXANDER, E. L.: "Neuropsychiatric

dysfunction in primary Sjögren's Syndrome".  
Annals of Int. Med. 1985; 103:344-349.

- (51) ANGELOPOULOS, N., DROSOS, A. A., KOSOVI TSA, G.,  
TOLI, E., LIAKOS, A., MOUTSOPOULOS, H. M. Sjogren's  
Syndrome patients: hostility features and  
psychiatric symptomatology. Xith European Congress  
of Rheumatology. Athens. Greece 1987. F-214.
- (52) VITALI, C., TAVONI, A., PASERO, G., BOMBARDIERI, S.  
Fibromyalgia syndrome and Depression in patients  
with primary Sjögren's Syndrome. Xith European  
Congress of Rheum. Athens. Greece 1987. F-215.
- (53) ALEXANDER, E. L., MALINOW, K., LEJEWSKI, J. E., JERDAN  
M. S., PROVOST, T. T., ALEXANDER, G. E.: Primary  
Sjögren's syndrome with central nervous system  
disease mimicking multiple sclerosis. Ann. Int. Med.  
1986. 104:323-303.
- (54) WHALEY, K., WEBB, J., McAVOY, B. A., HUGHES, G. R. C.,  
LEE, P., MAC-SWEEN, R. N. M.: Sjogren's Syndrome. 2.  
Clinical associations and immunological phenomena.  
Quart. J. Med. 1973; 42:513.
- (55) SERRATRICE, G., PELLISSIER, J. P., ROUX, H., GASTAUT,  
J. L., ACQUAVIVA, F.: Les atteintes musculaires du

Syndrome de Gougerot-Sjögren. Revue du Rhum. 1977, 44, (7-9), 479-488.

- (56) ANDONOPOULOS, A. P., DROSOS, A. A., SKOPOULI, F. N., MOUTSOPOULOS, H. M. Secondary Sjögren's Syndrome in Rheumatoid Arthritis. Xith European Congress of Rheumatology. Athens. Greece 1987. F-217.
- (57) VILLIAUMEY, J.: Sjögren's Syndrome and arthropaty of Jaccoud. Xith European Congress of Rheum. Athens, Greece 1987. F-218.
- (58) SHUCKETT, R., RUSSELL, M. L., GLADMAN, D. D.: "Atypical erosive osteoarthritis and Sjögren's Syndrome". Ann. Rheum. Dis. 1986; 45:281-288.
- (59) MOUTSOPOULOS, H. M., CHUSED, T. M., MANN, D. L., ET AL: "Sjögren Syndrome (Sicca Syndrome): Current issues". Annals Int. Med 92, 212. 1980.
- (60) MOUTSOPOULOS, H. M. The spectrum of vasculitis in Sjogren's Syndrome. Xith European Congress of Rheumatology. Athens, Greece 1987.
- (61) WILLIAMS, E. O., ST. ONGE, R. A., PRENTICE, A., DICK W. C., NUKY, G., WHALEY, K.: Penicillin allergy in rheumatoid arthritis with special reference to



- Sjogren's Syndrome. Ann. Rheum. Dis., 1969,,  
28:607.
- (62) SEGAL, L., FINK, G., MACHTEY, I., GURA, V., SPITZER,  
S. A.: "Pulmonary function abnormalities in Sjögren  
Syndrome and sicca complex". Thorax 36:286-289.  
1981.
- (63) FAIRFAX, A. J., HASLAM, P. L., PAVIA, D., et al:  
"Pulmonary disorders associated with Sjögren  
Syndrome". Q. J. Med. 50:279-295. 1981.
- (64) KASSAN, S. S., GARDI, M.: "Sindrome de Sjögren:  
revisión y puesta al día".  
Am. J. Med. (Ed. Esp.), 7, 478. 1978.
- (65) ELKON, K. B., CAEIRO, F., GHARAVI, A. E., PATEL, B. M.,  
FERJENCIK, P. P., HUGHES, V.: Radioimmunoassay profile  
of antiglobulins in connective tissue  
diseases: elevated level of IgA antiglobulin in  
systemic sicca syndrome.  
Clin. Exp. Immunol. (1981), 46, 547-556.
- (66) STRIMLAN, C. V., ROSENOW, E. C., DIVERTIE, M. E., HARRI-  
SON, E. G.: " Pulmonary manifestations of Sjögren  
Syndrome". Chest 70: 354. 1976

- (67) TZIOUFAS AG. et al. Arthritis Rheum. 1986. 29:1098.
- (68) TZIOUFAS AG., FAVLIDIS, N. A., MOUTSOPOULOS, H. M. Monoclonal immunoglobulins in primary Sjogren's Syndrome. Xith. European Congress of Rheumatology. Athens. Greece 1987.
- (69) SWAAT, A. J. G. Diagnostic significance of salivary levels of beta-2-microglobulins in Sjogren's Syndrome. Xith European Congress of Rheum. Athens. Greece 1987. F-219.
- (70) AMOR, R., MACH, P. S., GHOZLAN, R., DELBARRE, F.: La determination des immunoglobulines salivaires. Son interet dans le diagnostic du syndrome de Gougerot-Sjogren. Revue du Rhum. 1977, 44, (7-9), 491-496.
- (71) HARLEY, J. B., ALEXANDER, E. L., BIAS, W. B., ET AL: Anti-Ro(SS-A) and anti-La(SS-B) in patients with Sjogren's Syndrome. Arthritis and Rheum. 1986. Vol 29, No2:196-206.
- (72) HUGHES G. R. V. "Autoantibodies in lupus and its variants: experience in 1.000 patients". Brit. Med. J. 289, 339-342. (1984).

- (73) FOX, R. I., CARSTENS, S. A., FONG, S., ROBINSON, C. A., HOWELL, F., VAUGHAN, J. H.: Use of monoclonal antibodies to analyze peripheral blood and salivary gland lymphocyte subsets in Sjögren's Syndrome.  
Arthr. Rheum. (1982), Vol 25, Nº4:419-426.
- (74) REVELLE, J. D., WILLSON, R. W., PROVOST, T. T., BIAS, W. B., ARNETT, F. C.: "Primary Sjögren's Syndrome and other Autoimmune diseases in families".  
Ann. Int. Med. 1984;101:748-756.
- (75) MOUTSOPOULOS, H. M. "Genetic differences between primary and secondary sicca syndrome".  
New. Engl. J. Med. 301, 761. 1979.
- (76) WHITTINGHAM, S., McNEILAGE, J., MACKAY, I. R.: "Primary Sjögren's Syndrome after infectious Mononucleosis".  
Ann. Int. Med. 1985;102:490-493.
- (77) PALOMINO NICAS J. "Aspectos etiopatogénicos del Síndrome de Sjögren".  
Rev. Clin. Esp. 1984. 173:253-258.
- (78) ROCA SOLSONA, J. M., VILARDELL TARRES, M., GARCIA-BRAGADO DOLMAN, F.: Síndrome de Sjögren. Rheum. Rev. Rep. 1981, 1, 1, 38-44.

- (79) MOUTSOPOULOS, H. M., WEBBER, B. L., VLAGOPOULOS, T. P., CHUSED, T. M., DECKER, J. L.: "Differences in the clinical manifestations of sicca syndrome in the presence and absence of rheumatic Arthritis".  
Am. J. Med. 66, 733. 1979.
- (80) VERGES ROGER, C., PITA SALORIO, D., RODRIGUEZ ALVAREZ, L. Estudio comparativo con suero fisiológico, elodoisin y bromhexina en el tratamiento de los síndromes de ojo seco. Med. Clin. (Barc.) 1985; 85:347-349.
- (81) IKEDO, F., CENCIPERS, G., DINIZ, C. B., CARRAZAI, A., MURAKAMI, S., SANTOS, R. A. Bromhexine-treatment of Sjögren's Syndrome. Lack of effect on clinical and laboratory abnormalities. Xith European Congress of Rheum. Athens. Greece 1987. F-216.
- (82) WILLIAMSON J., WILSON T., WALLAC J., WHALEY K.: Studies of the bacterial flora in keratoconjunctivitis sicca. Eye Ear Nose Throat Monthly 1971, 50:257
- (83) WILLIAMSON J., DOIG WM., FORESTER JV., WHALEY K., DICK WC., Studies of the viral flora in keratoconjunctivitis sicca. Br. J. Ophthalmol. 1975. 59:45.

- (84) NEWBALL, H.H. BRAHIM, S.A. " Chronic obstructive airway disease in patients whit Sjögren Syndrome". Am. Rev. Respir. Dis. 155:295-304. 1977
- (85) DROSOS, A.A., MOUTSOPOULOS, H.M. Cyclosporine-A in primary Sjogren's Syndroem. Xlth European Congress of Rheumatology. Athens. Greece 1987.
- (86) ELLMAN, P., WEBER, F.P., GOODIER, T.E.W.: A contribution to the pathology of Sjögren's disease. Q.J.Med, 1951, 20, 33.
- (87) VITALI, C., TAVONI, A., VIEGI, G., BEGLIOMINI, E., AGNESI, A., BOMBARDIERI, S.: Lung involvement in Sjögren Syndrome a comparison between patients with primary and with secondary Syndrome. Ann. Rheum. Dis. 1985, 44, 455-461
- (88) CONSTANTOPOULOS, S.H., PAPADIMITRIOU, C.S., MOUTSOPOULOS, H.M.: Respiratory manifestations in primary Sj'ogren's Syndrome. A clinical, functional, and histologic study. CHEST 1985. 88, 2: 226-229.
- (89) HUNNINGHAK, G.W., FAUCI, A.S.: Pulmonary involvement in the collagen vascular disease" Am. Rev. Respir. Dis. 1979, 119: 471-503.

- (90) KARLISH, A. J.: Lung changes in Sjögren Syndrome. Proc. R. Soc. Med. 1969, 62:1042-1043.
- (91) RODRIGUEZ CUARTERO A., LOPEZ BLANCO F. J., GONZALEZ MARTINEZ F., LINARES SOLANO J. Síndrome de Sjögren primario y Neumopatía intersticial: aportación de 2 casos. Rev. Clin. Esp. 1988; 183, 4:190-192.
- (92) HATRON, P. Y., WALLAERT, B., GOSET, D., TONNEL, A. B., GOSSSELIN, B., VOISIN, C., DEVULDER, B.: Subclinical lung inflammation in primary Sjögren's syndrome. Relationship between bronchoalveolar lavage cellular analysis findings and characteristics of the disease. Arthr. Rheum. 1987, vol 30, Nº11, 1226-1231.
- (93) HEDGPETH, M. T., BOULWARE, D. W.: Pulmonary Hypertension in primary Sjögren's Syndrome. Ann. Rheum. Dis. 1988, 47:251-253.
- (94) GIMENO J. V., CEBOLLA R., PALACIOS V.: Hipertensión pulmonar en el Síndrome de Sjögren. Una asociación infrecuente. Rev. Esp. Cardiol. 1985; 33: 69-71.
- (95) ASHERSON, R. A., HUGHES, G. R. V.: Pulmonary hypertension in Sjögren's Syndrome. Ann. Rheum. Dis. 1988, 47:703-4.

- (96) SALERNI, R., RODMAN, G.P., LEON, D.R., SHAVER, J.A.: Pulmonary hypertension in the CREST syndrome variant of progressive systemic sclerosis (Scleroderma). *Ann. Intern. Med.* 1977; 86:394.
- (97) TOMASI, T.B., FUDENBERG, H.H., FINBY, N.: Possible relationship of Rheumatoid factors and pulmonary disease".  
*Am. J. Med.* 33:243. 1962
- (98) ROPES, M.W., BENNETT, E.A., COBB, S., JACOX, R. and JESSAR, .: 1958 revision of diagnostic criteria for rheumatoid arthritis. *Bull. Rheum. Dis.* 1958; 9:175.
- (99) ARNETT, F.C., EDWORTHY, S.M., BLOCH, D.A. et al.: The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis and Rheum.* 1988; 31,3:315-324.
- (100) STEINBROCKER, O., TRAEGER, C.H., BATTERMAN, R.C.: Therapeutic criteria in rheumatoid arthritis. *JAMA* 1949; 140:659.
- (101) KAMBUROFF, P.L., WOITOWITZ, M.J.: Prediction of spirometric indices. *Br. J. Dis. Chest.* 1972.

- (102) DUBOIS, A. B., BOTELHO, S. Y., COMROE, J. R.: A new method for measuring airway resistance in man using a body plethysmograph. J. Clin. Invest 1956; 35: 327.
- (103) GOLDMAN, M. I., BECKLAKE M. R.: Respiratory function test. Normal values at median altitudes and the prediction of normal results. Am. Rev. Tuberc. 1959; 79: 457-467.
- (104) ELLMAN P., BALL R. E.: Rheumatoid disease with joint and pulmonary manifestations. Brit. Med. J. 1948, 2:816.
- (105) PATTERSON C. D., HARVILLE W. E., PIERCE J. A.: Rheumatoid lung disease. Ann. Int. Med. 1965. 62, 4:685-697.
- (106) DADI F., BENDERSKY N., FALLADY G.: Les manifestations pulmonaires au cours des polyarthritides rhumatoïdes. J. Radiol. Electrol. 1974. 55, 1:25-30.
- (107) WALKER W. C., WRIGHT V.: Pulmonary lesions and Rheumatoid Arthritis. Medicine (Balt) 1968, 17, 6:501-520.



- (108) VIGNON G., TOURAINÉ R., MEUNIER F., ROUSSET H., AUCLAIR J., BOISSEL J.P.: Les lésions radiologiques pulmonaires dans 330 cas de polyarthritide rhumatoïde comparés à 330 témoins. Revue du Rhum. 1972, 39(8-9), 5050-512.
- (109) GARCIA LOPEZ A. Aspectos pulmonares de la A.R. Tesis doctoral. Universidad de Sevilla . 1981.
- (110) MARQUEZ VARELA F., PEREZ CANO R., MUNIAIN M.A., VENERO J., NAVARRO F., GARRIDO M.: Alteraciones de la función respiratoria en pacientes con artritis reumatoïde sin afectación clinicorradiológica. Rev. Clin. Esp. 1981, 160, 5:319-321.
- (111) SUEIRO BENDITO A., GARCIA MORALES L.J., PEREZ DE AYALA C., ESTADA J.A., VILLAMOR LEON J., SERRANO IGLESIAS J.A. : Nuevos aspectos sobre el llamado pulmón reumatoïde. (análisis de una serie de 209 casos de artritis reumatoïde comprobada). Rev. Clin. Esp. 1977, 147, 5:515-518.
- (112) SALORINNE YRJO.: Single-Breath pulmonary diffusing capacity. Reference values and application in connective tissue diseases and in various lung diseases. Scand. J. Resp. Dis. Supplem. 96, 1976.

- (113) LAITINEN O., NISSILA M., SALORINNE Y., AALTO P.: Pulmonary involvement in patients with Rheumatoid Arthritis. Scand. J. Resp. Dis. 1975, 56:297-304.
- (114) FRANK S.T., WEG J.G., HARKLEROAD L.E. et al: Pulmonary dysfunction in rheumatoid disease. CHEST 1973 , 63:27.
- (115) COLLINS R.L., TURNER R.A., JOHNSON A.M., WHITLEY N.O., McLEAN R.L. Arthritis. Rheum 1976, 19:623.
- (116) ROTHFIELD N.: Clinical features of Systemic Lupus Erythematosus. Kelley . Textbook of Rheumatology. Second Edition. 1985, p 1088.
- (117) EISENBERG H., DUBOIS E.L., SHERWIN R.P., BALCHUM O.J.: Diffuse interstitial lung disease in systemic lupus erythematosus. Ann. Int. Med. 1973, 79:37.
- (118) SILBERSTEIN S.L., BARLAN P., GRAYZEL A.L. et al: Pulmonary dysfunction in systemic lupus erythematosus: prevalence, classification and correlation with other organ involvement. J. Rheum. 1980. 7:187.
- (119) BJERKE R.D., TASHKIN D.P., CLEMENTS P.J., CHOPRA S.K., GONG H., BEIN M.: Small airways in

progressive systemic sclerosis. Am. J. Med. 1979.  
66:201.

(120) BAGG L.R., HUGHES D.T.D.: Serial pulmonary  
function test in progressive systemic sclerosis.  
Thorax 1979. 34:224.

(121) SCHNEIDER P.D., WISE R.A., HOCHBERG M.C., WIGLEY  
F.M.: Serial pulmonary function in systemic  
sclerosis. Am. J. Med. 1982, 73:385.

(122) PISKO E., GALLUP K., TURNER R. et al:  
Cardiopulmonary manifestations of progressive  
systemic sclerosis: associations with circulating  
immune complexes and fluorescent antinuclear  
antibodies. Arthritis Rheum. 1979, 22:518.

## ABREVIATURAS

A. A. N. o A. N. A.	Anticuerpos antinucleares
A. R.	Artritis Reumatoide
E. A. L.	Lavado broncoalveolar
C. B. P.	Cirrosis biliar primaria
C. V.	Capacidad vital
C. R. F.	Capacidad residual funcional.
E. S. P.	Esclerosis sistémica progresiva.
E. N. A.	Anticuerpos extraíbles del núcleo.
E. M. G.	Electromiograma.
F. R.	Factor reumatoideo.
F. A.	Fosfatasa alcalina.
F. E. V. 1 %	Índice de Tiffeneau
Hb	Hemoglobina
I. M. C.	Inmunocomplejos.
L. E. S.	Lupus eritematoso sistémico.
M. E.	Microscopia electrónica.
M. O.	Microscopia óptica.
M. M. E. F.	Flujo mesoespiratorio.
N.	Nervio
P. A. N.	Periarteritis nodosa.
P. T. H.	Parathormona.
P. M.	Polimiositis.
Raw	Resistencia de la vía aérea.
R. V. pl	Volumen residual.

S.R.E. Sistema reticuloendotelial.  
S.S.P. Síndrome de Sjogren primario.  
S.S.S. Síndrome de Sjogren secundario.  
S.N.C. Sistema nervioso central.  
S.N.P. Sistema nervioso periférico.  
T.L.C. Capacidad pulmonar total.  
V.S.G. Velocidad de sedimentación globular.

# UNIVERSIDAD DE SEVILLA

Reunido el Tribunal integrado por los abajo firmantes en el día de la fecha, para juzgar la Tesis Doctoral de D. Martín Cortegüera Cano titulada \_\_\_\_\_

acordó otorgarle la calificación de SOBRESALIENTE (APTO)  
CUM LAUDEN

Sevilla, 6 de Noviem 1889

El Vocal,

El Vocal,

El Vocal,

El Presidente

El Secretario,

El Doctorado,

*[Handwritten signatures in blue ink for the President, Secretary, and Doctorate members.]*



UNIVERSIDAD DE SEVILLA  
RECTORADO  
028525 07.10.89  
SALIDA

UNIVERSIDAD DE SEVILLA

RECTORADO

SEVILLA 5 de Octubre de 1.989

SU REFERENCIA

SEC. de Investigación

NUESTRA REFERENCIA Ngdo. Estudios Tercer Ciclo

ASUNTO EL/LL.  
Nombramiento Tribunal Tesis Doctoral

Sra. Corteguera Coro.

DESTINATARIO

Sr. Director del Departamento de  
Medicina.  
Facultad de Medicina.  
E/E.

Con fecha de hoy este Rectorado ha resuelto, a propuesta de la Comisión de Doctorado (Sesión del día 5-10-89), oído el Departamento, el Director de la Tesis y los especialistas que dicha Comisión ha estimado oportuno consultar, nombrar el Tribunal encargado de juzgar la Tesis cuyos datos se indican a continuación:

Doctorando: D<sup>a</sup>. Montserrat Corteguera Coro

Título de la Tesis: "Alteración Pulmonar en el Síndrome de Sjogren Primario y asociado a artritis reumatoide".

Director: Dr. D. Miguel Angel Muniain Ezcurra

Dra. D<sup>a</sup>. Alicia García López

Dr. D. José Castillo Gómez

Departamento: Medicina: Facultad de Medicina

Tribunal que ha de juzgarla:

PRESIDENTE: Dr. D. Eduardo Zamora Madaria

VOCALES: Dr. D. Jesús Millán Núñez-Cortés

Dr. D. Francisco Márquez Varela

Dr. D. Juan Sánchez Burson

SECRETARIO: Dr. D. Ramón Pérez Cano

SUPLENTE: Dr. D. Fernando Galán Galán

Dr. D. José Luis Marengo de la Fuente

Lo que comunico a V.S. para su conocimiento y asimismo le notifico que a partir de este nombramiento de Tribunal procede la lectura de la Tesis Doctoral, de conformidad con lo establecido en el Art. 10 del Real Decreto 185/1985.

Los gastos de profesores extranjeros correrán a cargo del Departamento.

El interesado ha cumplido el requisito de abonar sus derechos de Tesis.

En lo que se refiere a la lectura de Tesis Doctorales, las Secretarías de los Centros deberán continuar ejerciendo las competencias que tenían encomendadas con anterioridad a la entrada en vigor del Real Decreto invocado.

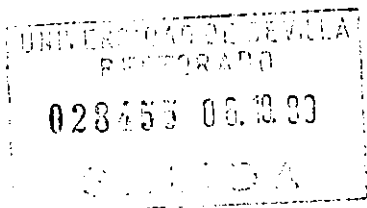
Remito a V.S. el ejemplar de Tesis que deberá diligenciar el Tribunal, para su posterior devolución al Negociado de Tercer Ciclo de este Rectorado.

EL RECTOR,



UNIVERSIDAD DE SEVILLA

RECTORADO



15 de octubre de 1989

BU REFERENCIA

NUESTRA REFERENCIA Sección de Investigación  
Ngdo. Estudios Tercer Ciclo.

ASUNTO EL/LL.  
Admisión a trámite de Tesis Doctoral

Sra. Corteguera Coro.

DESTINATARIO

Sr. Director del Departamento de  
Medicina.  
Facultad de Medicina.  
E/E.

Transcurrido el tiempo de depósito establecido en la normativa vigente, la Comisión de Doctorado de esta Universidad a la vista, en su caso de los escritos recibidos y previa consulta al Departamento y a los especialistas que, también en su caso ha estimado oportuno, en la Sesión celebrada el día 5-10-89 , ha decidido admitir a trámite la Tesis Doctoral cuyos datos fundamentales se indican a continuación:

Doctorando: D<sup>a</sup>. Montserrat Corteguera Coro  
 Título de la Tesis: " Alteración Pulmonar en el Síndrome de Sjogren Primario y asociado a artritis reumatoide".  
 Director: Dr. D. Miguel Angel Muniain Ezcupra  
 Dra. D<sup>a</sup>. Alicia García López  
 Dr. D. José Castillo Gómez  
 Departamento: Medicina: Facultad de Medicina

Lo que comunico a V.S. para su conocimiento, y asimismo le notifico que una vez aprobado el Tribunal designado podrá procederse a su lectura de conformidad con lo establecido en el Art. 10 del real Decreto 185/1985.

EL SECRETARIO GENERAL,

Fdo.: Antonio Merchán Alvarez  
Secretario General





UNIVERSIDAD DE SEVILLA

RECTORADO

025009 19.09.89

SEVILLA 14 de Septiembre de 1989

SU REFERENCIA Sección de Investigación. EL/JB

NUESTRA REFERENCIA Negb. Estudios Tercer Ciclo.

ASUNTO Remitiendo un ejemplar de Tesis Doctoral para ser depositado en ese Departamento.

DESTINATARIO

SR. DIRECTOR DEL DEPARTAMENTO DE  
MEDICINA  
FACULTAD MEDICINA  
UNIVERSIDAD

A efectos de lo preceptuado en el Art. 8.3 del Real Decreto 185/1985 de 23 de Enero (B.O.E. de 16 de Febrero), por el que se regula el tercer ciclo de estudios universitarios, remito a V.S. ejemplar de Tesis Doctoral titulado:

ALTERACION PULMONAR EN EL SINDROME DE SJOGREN PRIMARIO Y ASOCIADO A ARTRITIS REUMATOIDE

realizado por el doctorando D. MONTSERRAT CORTEGUERA CORO

en el Departamento de MEDICINA

bajo la dirección del Profesor Dr. D<sup>a</sup>. ALICIA GARCIA LOPEZ  
D. JOSE CASTILLO GOMEZ  
D. M.A. MUNIAIN EZCURRA

Dicho ejemplar de Tesis, como dispone la norma invocada, quedará en depósito, durante el plazo de 15 días hábiles en período lectivo, en ese Departamento a fin de que cualquier Doctor, previa identificación, pueda examinarla y, en su caso, dirigir por escrito a la Comisión de Doctorado las consideraciones que estime oportuno formular.

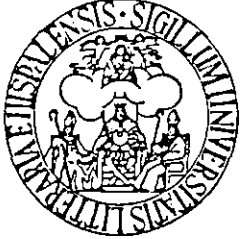
Finalizado el plazo citado el ejemplar de la Tesis enviado quedará archivado en ese Departamento y el Secretario del mismo deberá remitir a esta Secretaría General una certificación en la que haga constar que se ha cumplido el trámite indicado.

Recibí,

EL SECRETARIO GENERAL,

Fecha,

Fdo.: Antonio Merchán Álvarez  
Secretario General



UNIVERSIDAD DE SEVILLA

RECTORADO

025938 19.09.89

SEVILLA	14 de Septiembre de 1989
BU REFERENCIA	Sección de Investigación. EL/JB
NUESTRA REFERENCIA	Ngdo. Estudios Tercer Ciclo.
ASUNTO	Remitiendo un ejemplar de Tesis Doctoral para ser depositado en ese Departamento.

DESTINATARIO	SR. DIRECTOR DEL DEPARTAMENTO DE MEDICINA FACULTAD MEDICINA UNIVERSIDAD
--------------	---

A efectos de lo preceptuado en el Art. 8.3 del Real Decreto 185/1985 de 23 de Enero (B.O.E. de 16 de Febrero), por el que se regula el tercer ciclo de estudios universitarios, remito a V.S. ejemplar de Tesis Doctoral titulado:

ALTERACION PULMONAR EN EL SINDROME DE SJOGREN PRIMARIO Y ASOCIADO A ARTRITIS REUMATOIDE  
realizado por el doctorando D. MONTSERRAT CORTEGUERA CORO  
en el Departamento de MEDICINA

bajo la dirección del Profesor Dr. D<sup>a</sup>. ALICIA GARCIA LOPEZ  
D. JOSE CASTILLO GOMEZ  
D. M.A. MUNIAIN EZCURRA

Dicho ejemplar de Tesis, como dispone la norma invocada, quedará en depósito, durante el plazo de 15 días hábiles en período lectivo, en ese Departamento a fin de que cualquier Doctor, previa identificación, pueda examinarla y, en su caso, dirigir por escrito a la Comisión de Doctorado las consideraciones que estime oportuno formular.

Finalizado el plazo citado el ejemplar de la Tesis enviado quedará archivado en ese Departamento y el Secretario del mismo deberá remitir a esta Secretaría General una certificación en la que haga constar que se ha cumplido el trámite indicado.

Recibí,  
Fecha,

EL SECRETARIO GENERAL,