

Artículo de revisión

Compromiso pulmonar en síndrome de Sjögren



Julián Barahona-Correa^a, Camilo Aranguren^a, Juan David Botero Bahamón^b,
Diana Romero-Alvernia^a, Liliana Arias^c, María Claudia Díaz^d, María José Fernández^b,
Juan Martín Gutiérrez^d, Javier Lasso^b, Juan Ricardo Lutz^b, Jorge Luis Rodríguez^e,
July Torres-González^b, Claudio Villaquirán^b, Daniel Fernández-Ávila^d
y Carlos Celis-Preciado^{b,*}

^a Departamento de Medicina Interna, Facultad de Medicina, Hospital Universitario San Ignacio, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia

^b Unidad de Neumología, Departamento de Medicina Interna, Hospital Universitario San Ignacio, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia

^c Departamento de Radiología, Hospital Universitario San Ignacio, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia

^d Unidad de Reumatología, Departamento de Medicina Interna, Hospital Universitario San Ignacio, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia

^e Departamento de Patología, Hospital Universitario San Ignacio, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 10 de marzo de 2020

Aceptado el 16 de junio de 2020

Palabras clave:

Síndrome de Sjögren

Sistema respiratorio

Pulmón

Enfermedades pulmonares

intersticiales

Comunicación interdisciplinaria

Keywords:

Sjögren's syndrome

Respiratory system

R E S U M E N

El síndrome de Sjögren es una enfermedad autoinmunitaria sistémica con un alto impacto individual y social. El compromiso pulmonar presenta múltiples manifestaciones, con impacto en calidad de vida y riesgo de mortalidad. El abordaje dinámico integrado mediante un grupo de diagnóstico multidisciplinario que incluya expertos en neumología, reumatología, radiología y patología tiene el potencial de impactar en la identificación, las estrategias de manejo y los desenlaces. Aunque es necesario reconocer tempranamente a los pacientes con mayor riesgo, en la actualidad no se cuenta con biomarcadores confiables. Las estrategias de manejo farmacológico se basan en la inmunomodulación, pero la evidencia para su uso es de baja calidad. Promover el entrenamiento y la sensibilización del personal de salud podría reducir los retrasos en el acceso a una evaluación especializada.

© 2020 Asociación Colombiana de Reumatología. Publicado por Elsevier España, S.L.U.

Todos los derechos reservados.

Pulmonary involvement in Sjögren's syndrome

A B S T R A C T

Sjögren's syndrome is a systemic autoimmune disease with a high burden for the individual, as well as society. Pulmonary compromise presents with a myriad of manifestations that influence patient quality of life and mortality risk. An integrated dynamic approach

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: cacelis.neumo@gmail.com (C. Celis-Preciado).

<https://doi.org/10.1016/j.rcreu.2020.06.013>

0121-8123/© 2020 Asociación Colombiana de Reumatología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Lung
 Interstitial lung diseases
 Interdisciplinary communication

by a multidisciplinary diagnostic discussion team that includes experts in chest diseases, rheumatology, radiology, and pathology has the potential to improve the identification, management strategies, and outcomes. Although early recognition of patients at high risk is essential, there is currently a lack of reliable biomarkers. Pharmacological therapies are based on immunomodulation, although the evidence to support their use is of low quality. Increasing awareness and training among healthcare professionals may reduce a delayed access to specialized assessment.

© 2020 Asociación Colombiana de Reumatología. Published by Elsevier España, S.L.U.
 All rights reserved.

Introducción

El síndrome de Sjögren (SSj) es una enfermedad autoinmunitaria sistémica que se caracteriza por síntomas secos, los cuales suelen asociarse con dolor articular y fatiga, con un profundo impacto en la productividad de los pacientes¹. Su prevalencia a escala mundial oscila entre el 0,01 y el 2,7%, compromete particularmente a las mujeres con una relación mujer: hombre que puede alcanzar 9:1^{1,2}.

Aunque se considera una exocrinopatía que afecta en mayor medida a las glándulas salivares y lacrimales, las manifestaciones sistémicas, dentro de las cuales se incluye el compromiso pulmonar, pueden encontrarse hasta en el 40% de los pacientes; existen diferentes estrategias clínicas que permiten evaluar los diferentes sistemas afectados^{1,3}.

Los síntomas respiratorios en SSj son frecuentes, con prevalencias que oscilan entre el 9 y el 75%, según la definición utilizada y la población evaluada; la tos y la disnea pueden estar presentes hasta en el 50% de los pacientes⁴. Los estudios que definen el compromiso pulmonar como «la presencia de síntomas acompañados de anormalidades imagenológicas o en las pruebas de función pulmonar» estiman una prevalencia que supera el 20%⁵. Cerca del 10% de los pacientes puede iniciar con compromiso pulmonar^{6,7} y se ha reportado que hasta el 20% presenta compromiso pulmonar intersticial a los cinco años del diagnóstico de la enfermedad⁸. La frecuencia de este compromiso puede manifestarse de múltiples maneras, como se resume en la [tabla 1](#) y en la [figura 1](#)⁹⁻¹¹.

En el 2013, la *American Thoracic Society* (ATS) y la *European Respiratory Society* (ERS) emitieron una actualización en el diagnóstico y la clasificación de las enfermedades pulmonares intersticiales (EPI), en la que se define como método de referencia para el diagnóstico el «abordaje dinámico integrado», generado a la luz de la discusión de un equipo multidisciplinario¹². La evidencia reciente ha demostrado la existencia de barreras de acceso a estos abordajes en países de bajos y medianos ingresos, como Colombia¹³, por lo que una mayor sensibilización al personal de salud podría reducir los retrasos en el acceso a una evaluación especializada. Presentamos una revisión actualizada de las manifestaciones pulmonares en pacientes con SSj, así como su abordaje y tratamiento.

Tabla 1 – Frecuencia de las manifestaciones pulmonares del síndrome de Sjögren

Compromiso	Porcentaje de pacientes afectados
Alteraciones de vía aérea	48-68
Hiperreactividad bronquial	60
Bronquiolitis folicular	27
Bronquiolitis obliterante (BO)	7
Bronquiectasias	7-54
Enfermedad pulmonar intersticial (EPI)	8-27
Neumonía intersticial linfoide (NIL)	2-9
Fenotipo fibroso progresivo	28
Enfermedad quística pulmonar	10-20
Linfoma	2
Enfermedad pleural	2
Hipertensión arterial pulmonar	22
Amiloidosis	1

Basada en Kokosi et al.⁹, Flament et al.¹⁰ y Chung et al.¹¹.

Métodos

Se llevó a cabo una revisión narrativa no sistemática, mediante la búsqueda de literatura en cuatro bases de datos (Cochrane Database, Pubmed/Medline, Embase y LILACS [que incluye literatura latinoamericana]). Se filtraron por idioma y se incluyeron artículos en inglés, español, francés, italiano, portugués y alemán. La estrategia de búsqueda incluyó los siguientes términos (MeSH/DeCS o descriptores Explode): *Sjögren's syndrome*, *lung*, *pulmo**, *airway**. Se revisó también literatura gris usando estos términos en Google y se aplicó una estrategia de «bola de nieve» para recuperar la literatura útil de los artículos revisados. Los autores seleccionaron y revisaron los artículos basados en su contenido y relevancia.

¿Por qué son importantes las manifestaciones pulmonares en el síndrome de Sjögren?

Múltiples estudios han reflejado su impacto en calidad de vida y mortalidad. Se ha descrito una menor calidad de vida en pacientes con compromiso pulmonar cuando se comparan con aquellos sin alteraciones^{14,15}. También se ha descrito un mayor riesgo de mortalidad en pacientes con compromiso

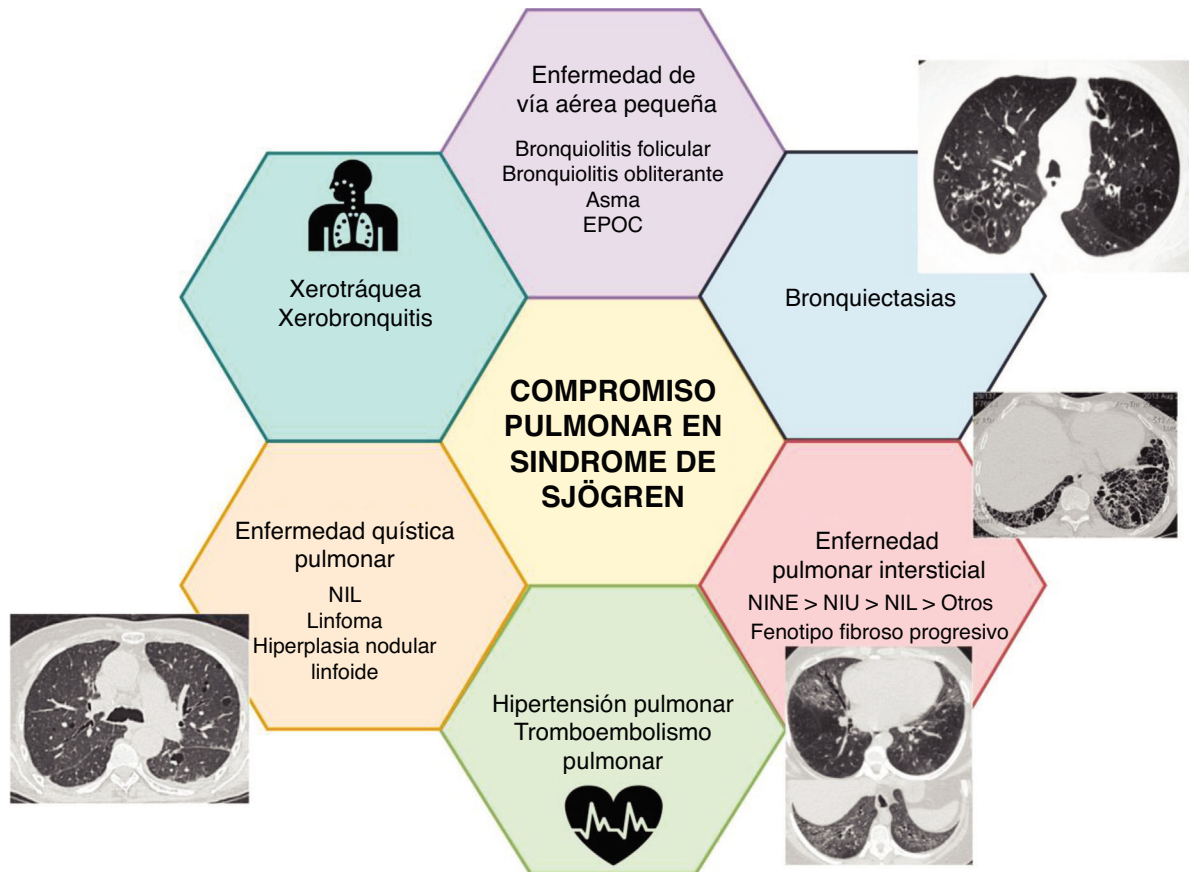


Figura 1 – Manifestaciones pulmonares en síndrome de Sjögren.

pulmonar, definido como la «presencia de síntomas y anomalías en imágenes o pruebas de función pulmonar», que es hasta cuatro veces mayor que en pacientes sin compromiso pulmonar, con una supervivencia a 10 años de 73 vs. 92%¹⁵.

Lin et al. reportaron factores asociados con mortalidad, entre ellos el compromiso pulmonar intersticial (Odds Ratio, OR 3,2, 1,2-8,6) y la hipertensión pulmonar (OR 6,4, 2-20,1), a pesar de intervalos de confianza amplios¹⁶. Nannini et al. encontraron resultados similares, sin alcanzar significación estadística⁸. Estos datos resaltan la importancia de identificar a aquellos pacientes con mayor riesgo de desarrollar compromiso pulmonar. Hasta el momento algunos factores se han asociado con un mayor riesgo: duración más prolongada de la enfermedad, edad avanzada, sexo masculino y tabaquismo; se han reportado algunas características serológicas que serán abordadas más adelante⁵.

Manifestaciones pulmonares del síndrome de Sjögren

Xerotráquea y xerobronquitis

La afectación de la vía aérea es la manifestación más frecuente. Es causada por la destrucción de las glándulas exocrinas y por infiltración de linfocitos T CD4+ en la submucosa

bronquial o bronquiolar. El compromiso de la tráquea y de los bronquios se manifiesta como sequedad de la mucosa (i. e., xerotráquea y xerobronquitis) y se caracteriza predominantemente por tos seca; puede asociarse con una alteración funcional obstructiva^{9,10}.

Se ha encontrado que la depuración mucociliar se halla significativamente disminuida, comparada con la de los controles ($3,3 \pm 1,2$ mm/min vs. $5,9 \pm 1,1$ mm/min), y en aquellos que tienen xerotráquea la depuración es indetectable. Como consecuencia, las secreciones viscosas se acumulan y se impactan produciendo atelectasias, bronquiectasias y episodios recurrentes de bronquitis y neumonía¹⁷.

Enfermedades de la vía aérea pequeña

La enfermedad de la vía aérea pequeña es la alteración pulmonar más frecuente en pacientes sintomáticos respiratorios. La infiltración linfocítica difusa de la vía aérea se ha relacionado con tos crónica, hiperreactividad bronquial (reportada hasta en el 60% de los pacientes) y bronquitis crónica¹⁸⁻²⁰. Sus manifestaciones radiológicas incluyen bronquiectasias y bronquiolitis (fig. 2). Los pacientes con SSj tienen un mayor riesgo de desarrollar asma (Hazard Ratio, HR 1,38, 1,21-1,58) y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (HR ajustado 1,9, 1,1-1,75)²¹⁻²⁴.

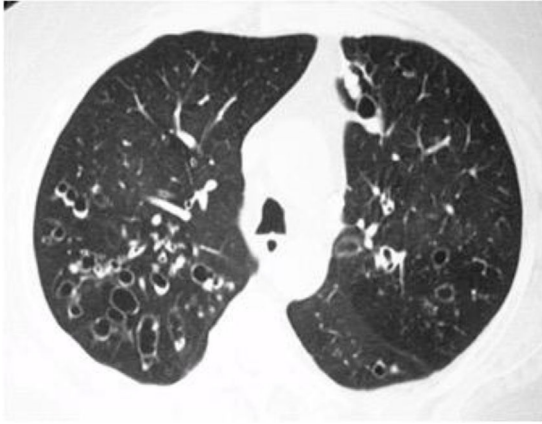


Figura 2 – Signos de enfermedad de la vía aérea en paciente con SSj. La tomografía computarizada de tórax de alta resolución evidencia bronquiectasias quísticas de predominio en lóbulos superiores asociadas con patrón de atenuación en mosaico.

Bronquiolitis

Varios estudios han descrito cambios funcionales consistentes con anomalías bronquiolares, incluso en pacientes sin síntomas respiratorios²⁵. En una serie de 14 pacientes con SSj llevados a biopsia, se encontró bronquiolitis folicular en el 27% de ellos, bronquiolitis crónica en el 21% y bronquiolitis obliterante (BO) en el 7%^{26,27}. Desde el punto de vista radiológico, la bronquiolitis se caracteriza por nódulos centrilobulillares, con densidad de vidrio esmerilado, mal definidos y árbol en gemación²⁸. La principal causa de estas alteraciones puede relacionarse con compromiso infeccioso. Sin embargo, en aquellos pacientes sin clínica de infección o con este diagnóstico razonablemente descartado, tales hallazgos pueden ser la manifestación de una bronquiolitis folicular.

Bronquiolitis folicular

Esta forma de bronquiolitis es la más frecuente en el SSj y se puede manifestar clínicamente con disnea sibilante. Los hallazgos imagenológicos son variables: en una serie de 12 pacientes con bronquiolitis folicular confirmada por biopsia, la tomografía computarizada de tórax de alta resolución (TACAR) mostró con más frecuencia opacidades reticulares, nódulos pequeños y opacidades en vidrio esmerilado^{26,29}. El pronóstico es bueno, los pacientes usualmente responden al manejo con glucocorticoides o en algunos casos con el empleo de macrólidos²⁶.

Cuando el compromiso se limita al folículo linfoide peribronquiolar, la enfermedad se manifiesta como bronquiolitis folicular. Cuando el infiltrado compromete los septos alveolares, el espectro abarca la neumonía intersticial linfoide (NIL), que se abordará más adelante¹¹.

Bronquiolitis obliterante

La BO o bronquiolitis constrictiva es una entidad caracterizada por la presencia de fibrosis de los bronquiolos terminales y

distales, así como hallazgos de obstrucción en la espirometría que suelen ser progresivos³⁰. En una serie publicada por Wight et al., la incidencia de BO fue del 36%, que, en la mayoría de los casos, mostró alivio tras el tratamiento con glucocorticoides, cloroquina o ciclofosfamida³¹.

Bronquiectasias

La prevalencia de bronquiectasias diagnosticadas por TACAR, en SSj, se encuentra entre el 7 y el 54%³². En una serie de 54 pacientes con SSj y bronquiectasias, todas fueron cilíndricas y el 71% se localizó en los lóbulos inferiores; los autoanticuerpos anti-Ro/SSA estuvieron presentes con menor frecuencia en los pacientes con bronquiectasias. Durante el seguimiento se encontró que el 56% de los pacientes presentó neumonía, siendo más frecuente que en los pacientes sin bronquiectasias^{33,34}.

Enfermedad pulmonar intersticial

El compromiso pulmonar intersticial en el SSj puede manifestarse con diferentes patrones histológicos y radiológicos. Los principales aspectos de la enfermedad pulmonar intersticial (EPI), asociada con SSj, fueron analizados en una revisión sistemática reciente de 20 estudios realizada por Sambataro et al. La EPI ocurre en 8-27% de los pacientes con SSj. Se presenta en el año siguiente al diagnóstico en el 10% de ellos, cinco años después en el 20% y a los 15 años en el 47%; no obstante, entre el 10 y el 50% de los casos puede presentarse años antes de la aparición de los síntomas de SSj^{8,35}. Las cohortes han reportado una edad media de 55 a 61 años, con una relación hombre:mujer de 2:8 y una incidencia en fumadores de alrededor del 20%.

Los síntomas respiratorios como tos y disnea se reportan en 40-66% de los pacientes y pueden estar relacionados con xerotrquea o con la presencia de enfermedad obstructiva; entre el 24 y el 38% de los pacientes con EPI no informa síntomas respiratorios^{8,35}. Sin embargo, la tos seca, la edad avanzada, el tabaquismo, el hipocratismo digital, la pérdida de peso y un *focus score* ≥ 4 , en la biopsia de glándula salival menor, se encuentran con mayor frecuencia en los pacientes con SSj y EPI. Así mismo, se ha reportado la alta incidencia de reflujo gastroesofágico (50%) y niveles más altos de IgM, deshidrogenasa láctica, velocidad de eritrosedimentación globular, proteína C reactiva y positividad para anti-Ro/SSA^{8,35,36}.

En los estudios en los que se ha realizado biopsia pulmonar, en su mayoría quirúrgica, el patrón de neumonía intersticial no específica (NINE) es el más común, particularmente del subtipo fibrótico, en lugar del celular. La frecuencia del patrón de neumonía intersticial usual (NIU) aumenta hasta un 33%, y la amiloidosis, así como el linfoma, pueden verse hasta en el 10%^{6,35}. Aunque tradicionalmente la biopsia quirúrgica ha sido utilizada como procedimiento de referencia para el estudio de las EPI, recientemente se ha introducido la criobiopsia como una alternativa menos invasiva y en la que es posible aproximarse a los patrones histológicos de las EPI en el contexto de enfermedades del tejido conectivo³⁷.

En cuanto a los hallazgos en la TACAR, todos los estudios coinciden en que el patrón de EPI más común es el de NINE, que ocurre en el 41-45% de los pacientes, seguido por

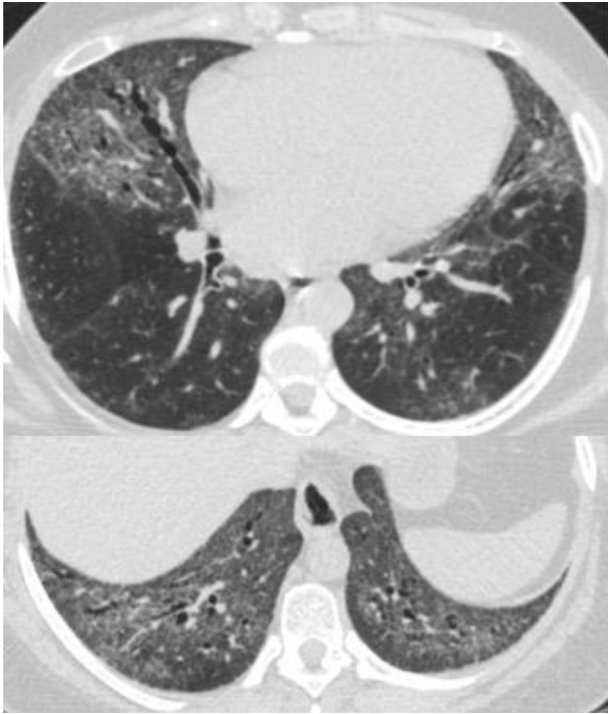


Figura 3 – Patrón de neumonía intersticial no específica (NINE). Vidrio esmerilado en lóbulo medio, llingula y lóbulos inferiores con bronquiectasias de tracción. No hay evidencia de panal de abejas.

el patrón de NIU en aproximadamente el 10%, neumonía en organización en el 4% y NIL en el 4-9%; hasta en el 40% de los sujetos puede verse una combinación de estos patrones^{35,38,39}. El patrón de NINE se caracteriza por opacidades en vidrio esmerilado. Si bien el gradiente ápico-basal no es una característica determinante para su diagnóstico, la gran mayoría de los pacientes exhibe mayor afectación de los lóbulos inferiores y hasta en el 30% de los casos puede no haber afectación subpleural basal. La presencia de opacidades reticulares y bronquiectasias o bronquiolectasias de tracción puede relacionarse con el patrón fibrótico de esta entidad clínica (fig. 3)²⁸.

En relación con los hallazgos histopatológicos del patrón de NINE, los cambios típicos son difusos: se observa un compromiso homogéneo del parénquima pulmonar de tipo celular (fig. 4) o fibrótico (fig. 5), sin presencia de áreas de parénquima conservado⁴⁰.

Por su parte, aunque los cambios radiológicos típicos del patrón de NIU son difusos y se caracterizan por la presencia de panal de abejas con una distribución basal y subpleural, no todos los casos de NIU confirmados con biopsia presentan este patrón radiológico²⁸. El patrón de NIU de los pacientes con SSj suele diferenciarse de las formas idiopáticas (i. e., fibrosis pulmonar idiopática) (fig. 6A-B); esto además se relaciona con la edad de presentación en los pacientes con SSj que suelen ser mayores y predominantemente mujeres. Las adenomegalias mediastinales pueden verse con frecuencia⁴¹. Sus hallazgos histopatológicos se caracterizan por fibrosis parcheada, predominantemente subpleural y paraseptal, con áreas de parénquima pulmonar conservado, focos

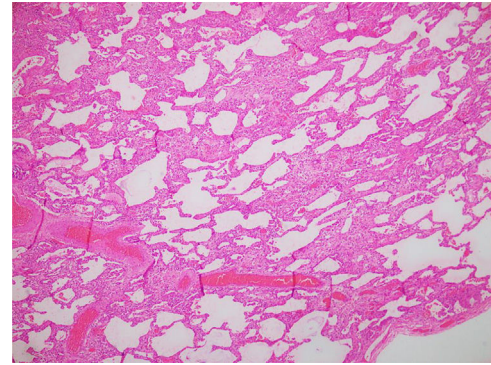


Figura 4 – (4x) Hematoxilina eosina: expansión intersticial difusa y homogénea, predominantemente celular, consistente con una neumonía intersticial no específica (NINE celular).

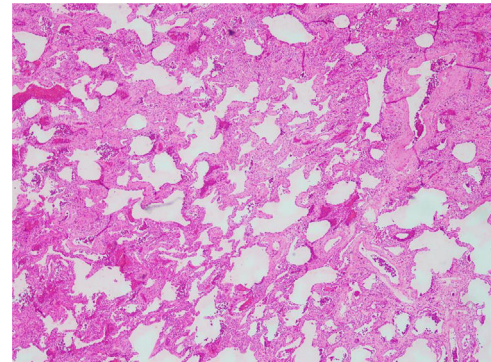


Figura 5 – (4x) Hematoxilina eosina: compromiso intersticial de predominio fibrótico difuso con escasa celularidad, consistente con una neumonía intersticial no específica (NINE).

fibroblásticos, panalización y presencia de agregados y folículos linfoides en el parénquima pulmonar sin fibrosis¹². Los pacientes con patrón de NIU y SSj tienden a tener mejor respuesta a la inmunomodulación y mejor pronóstico que los pacientes con fibrosis pulmonar idiopática⁴¹.

Para determinar la extensión del compromiso radiológico se han propuesto puntajes visuales que permiten hacer una evaluación semicuantitativa de la TACAR, aun con una alta variabilidad inter- e intraobservador^{38,42}. Recientemente se ha reportado la utilidad de los índices cuantitativos en SSj, que son obtenidos a partir de *software* especializado⁴³.

Con relación al compromiso funcional, la mayoría de los estudios reporta una reducción en la capacidad de difusión del monóxido de carbono (DLCO), entre 37 y 54% del predicho con preservación de la capacidad vital forzada (CVF, valor medio de 72 a 82%). Se cree que esta diferencia entre la reducción de la DLCO y la estabilidad de la CVF puede explicarse porque el proceso inflamatorio afecta la membrana alveolar, lo que reduce la DLCO. La disminución de la CVF se presenta posteriormente, cuando la fibrosis ya está avanzada o por hipertensión pulmonar; esta última puede encontrarse hasta en el 12% de los pacientes^{35,44}.

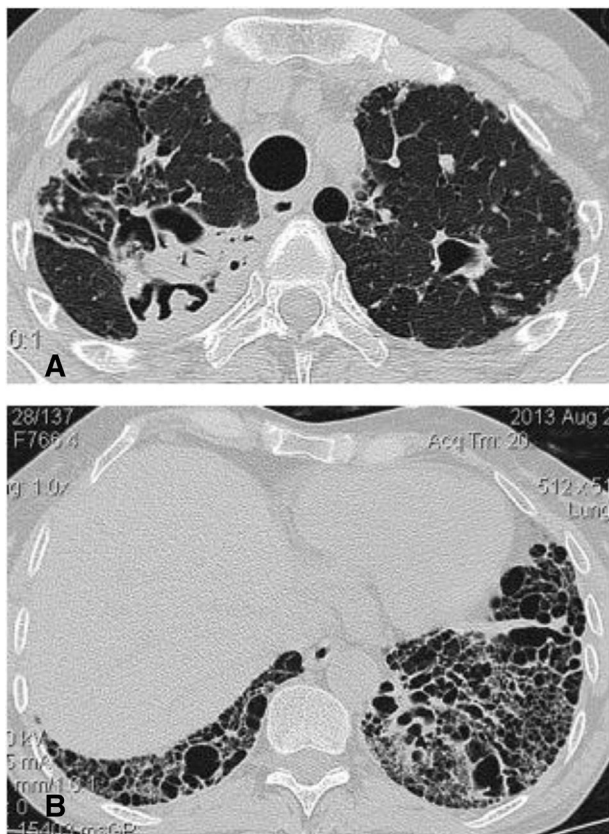


Figura 6 – A-B) Extenso panal de abejas de predominio basal con bronquiectasias de tracción. En los lóbulos superiores se identifican lesiones cavitadas de pared gruesa e irregular, la de mayor tamaño en el lado derecho con material de tejidos blandos en su interior. En este paciente, con antecedente de SSj, se concluyó patrón de neumonía intersticial usual (NIU) y se comprobó aspergilosis crónica cavitada asociada.

En los pacientes con EPI y SSj se ha reportado una supervivencia del 84% a cinco años, a pesar de un riesgo de mortalidad mayor comparado con pacientes sin compromiso pulmonar. Las causas más frecuentes de muerte son la exacerbación aguda y el compromiso infeccioso pulmonar. Dentro de los factores asociados con mortalidad se encuentran un volumen espiratorio forzado en el primer segundo (VEF₁) y una CVF menores del 60%, hipercapnia en los gases arteriales, presencia de panal de abejas y reticulación extensa en la TACAR, así como hallazgo de focos fibroblásticos en la biopsia pulmonar^{16,35}.

No existen estudios clínicos aleatorizados que evalúen el impacto del tratamiento de la EPI en SSj. La combinación más frecuente de tratamiento incluye prednisona oral 0,5-1 mg/kg día, más ciclofosfamida 100 mg/día por nueve meses, con titulación del glucocorticoide a lo largo de varios meses hasta una dosis de 5-7,5 mg/día; otras opciones de manejo incluyen azatioprina o hidroxilcloroquina^{35,45}.

Neumonía en organización

Es una manifestación poco frecuente en SSj que se caracteriza por síntomas subagudos con grados variables de tos y disnea. Las exacerbaciones agudas pueden semejar neumonías infecciosas. Sus hallazgos radiológicos son principalmente consolidaciones migratorias en patrones variados como subpleural, peribronquial y en banda, q con opacidades en vidrio esmerilado. La presencia de opacidades perilobulares o en halo reverso (i. e., signo del atolón) pueden evidenciar el diagnóstico^{12,28}. Su principal característica histopatológica son tapones fibroblásticos que ocupan los espacios alveolares con relativa preservación del intersticio⁴⁶.

Otros tipos de enfermedad pulmonar intersticial

La EPI asociada con SSj también puede ocurrir con una presentación aguda. Se han descrito casos de neumonía intersticial aguda y de neumonía en organización aguda fibrinosa (AFOP, *acute fibrinous organizative pneumoniae*), con una respuesta aceptable al empleo de glucocorticoides sistémicos⁴⁷⁻⁵¹. Otra presentación de EPI descrita es la de fibroelastosis pleuroparenquimatosa, una EPI rara que se caracteriza por proliferación intersticial y subpleural de fibras elásticas en lóbulos superiores y engrosamiento pleural prominente; se ha reportado asociada con enfermedades autoinmunitarias y en una serie reciente de SSj se documentó en el 29% de los casos. La entidad con frecuencia es progresiva y fatal⁵²⁻⁵⁴.

¿Qué es el fenotipo fibroso progresivo de enfermedad pulmonar intersticial?

Una proporción de pacientes con EPI asociada con enfermedades autoinmunitarias sistémicas desarrollan una forma progresiva fibrosante, caracterizada por aumento de la fibrosis en la TACAR, incremento de disnea, deterioro de la calidad de vida, empeoramiento de la función pulmonar, desarrollo de exacerbaciones y aumento de la mortalidad temprana^{55,56}. Se ignora la proporción de pacientes con EPI autoinmunitaria que desarrollan fibrosis progresiva; sin embargo, una encuesta aplicada a reumatólogos y neumólogos con experiencia en el manejo de pacientes con EPI estimó que afectaba del 24 al 31% de los pacientes⁵⁵⁻⁵⁷. Al combinar la información de esta encuesta con una revisión sistemática de la literatura especializada^{58,59} se ha estimado que 13-40% de los pacientes con EPI autoinmunitaria desarrollan un fenotipo fibrosante progresivo. En SSj dos estudios han reportado falta de eficacia del tratamiento en el 28% de los pacientes en quienes se documentó progresión de la EPI^{35,59}.

La identificación de este fenotipo es importante a la luz de los resultados del estudio INBUILD, en el que se evaluó la efectividad del nintedanib, un inhibidor de tirosina-cinasa que ha mostrado reducción en la tasa de progresión de la EPI en diferentes grupos de pacientes⁶⁰. En este ensayo doble ciego, controlado con placebo, realizado en 15 países, se asignaron al azar 663 pacientes con EPI fibrosante de diversas etiologías, y que afectaba a más del 10% del volumen pulmonar en la TACAR, a recibir nintedanib en dosis de 150 mg dos veces al

día o placebo. Todos los pacientes cumplieron criterios para progresión de la EPI en los últimos 24 meses, a pesar del tratamiento, y tenían una CVF de al menos el 45% del valor predicho y una DLCO entre 30 y 80% del valor predicho. En la población general la tasa ajustada de disminución de la CVF fue de -80,8 mL por año con nintedanib y -187,8 mL por año con placebo, para una diferencia entre grupos de 107 mL por año (65,4-148,5; $p < 0,001$).

En pacientes con un patrón fibrótico tipo NIU, la tasa ajustada de disminución en la CVF fue de -82,9 mL por año con nintedanib y -211,1 mL por año con placebo, para una diferencia de 128,2 mL (70,8-185,6; $p < 0,001$). La diarrea fue el evento adverso más común, como se informó en 66,9 y 23,9% de los pacientes tratados con nintedanib y placebo, respectivamente⁶⁰.

De los 663 pacientes del estudio, 171 (25,8%) tenían EPI relacionada con enfermedades autoinmunitarias, de las cuales las más comunes fueron artritis reumatoide ($n = 88$), esclerosis sistémica ($n = 40$) y enfermedad mixta del tejido conectivo ($n = 20$); casi las tres cuartas partes de los pacientes con EPI autoinmunitaria (74,3%) tenían un patrón fibrótico tipo NIU en la TACAR^{61,62}. Los hallazgos de un análisis de subgrupos mostraron que en estos pacientes el medicamento redujo en 58% la tasa anual de declinación de la CVF, con una diferencia de 102,7 mL/año (IC 95% 23,2-182,2; $p = 0,012$) en comparación con placebo^{61,62}.

De esta forma, se ha sugerido que en todo paciente con EPI asociada con autoinmunidad, una vez establecido el diagnóstico e iniciado el tratamiento específico, se debe llevar a cabo un seguimiento periódico con el fin de identificar dicho fenotipo progresivo y considerar tratamiento antifibrótico (fig. 7)⁶³.

Enfermedad quística pulmonar

Cuando los pacientes con SSj presentan compromiso pulmonar, la presencia de quistes (p. ej., lesiones de espacio aéreo de paredes de menos de 2 mm) es característica y puede representar un patrón de NIL, bronquitis folicular, hiperplasia folicular linfoide, NINE, amiloidosis o linfoma de tejido linfoide asociado con las mucosas (*mucosa-associated lymphoid tissue*, MALT)^{64,65}. El desarrollo de los quistes puede deberse a dos mecanismos: 1) el efecto de válvula con dilatación y 2) la destrucción del espacio alveolar e infiltración linfoide. Con frecuencia se presentan en los lóbulos inferiores o con distribución peribroncovascular; se acompañan de opacidades en vidrio esmerilado y nódulos^{66,67}. La presencia de quistes o enfermedad pulmonar en estos pacientes supedita un aumento en mortalidad y disminución de la calidad de vida¹⁵.

Neumonía intersticial linfoide

La NIL es una EPI rara que se encuentra dentro del espectro de alteraciones linfoproliferativas no neoplásicas y que tiene estrecha relación con enfermedades autoinmunitarias. Frecuentemente se asocia con infecciones y enfermedad del tejido conectivo (más del 80% de los casos) y su forma idiopática es rara, por lo que en el Consenso de Neumonías Intersticiales Idiopáticas del año 2013, de ATS/ERS, pasó a ser

parte del grupo de enfermedades intersticiales raras¹². Hasta un 50% de los pacientes que la presentan tiene SSj y los demás casos se relacionan con artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico (LES), polimiositis, inmunodeficiencia común variable y virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)⁶⁸⁻⁷⁰.

Su frecuencia es mayor en mujeres y representa el 15% de los casos de EPI en SSj. Se caracteriza por hiperplasia del tejido linfoide asociado con el bronquio (*bronchus-associated lymphoid tissue*, BALT) que ocasiona infiltración difusa de los septos alveolares por linfocitos policlonales⁶⁸. Sus síntomas más comunes son disnea, tos y pérdida de peso. Al examen físico se pueden encontrar estertores velcro a la auscultación pulmonar e hipocratismo digital⁷¹⁻⁷³. Los hallazgos en la radiografía de tórax son variables y dependen de la severidad de la enfermedad. Las manifestaciones pueden ir desde una radiografía normal hasta un aumento en el tamaño de los pulmones con visualización de lesiones quísticas y opacidades reticulares finas relacionadas con la pared de las lesiones quísticas.

Ante la sospecha de NIL, el estudio de elección es la TACAR. La presencia de quistes de distribución peribroncovascular se evidencia hasta en el 68% de los casos y se identifica hasta en el 46% de los pacientes con SSj^{74,75}. Los quistes son de distribución aleatoria y su tamaño puede ser variable, en un rango entre los 3 mm y los 5 cm (fig. 8A-C). Otros hallazgos descritos son patrón en vidrio esmerilado, nódulos centrilobulillares pobremente definidos y engrosamiento del intersticio con patrón linfangítico⁷⁴. Los hallazgos histopatológicos se caracterizan por un componente inflamatorio linfoplasmocitario muy denso que se acompaña de formación de numerosos folículos linfoides, los cuales distorsionan la arquitectura pulmonar, en la que se debe hacer diagnóstico diferencial con linfomas de bajo grado⁴⁶.

Algunos casos de NIL pueden progresar a un patrón fibrótico con panal de abejas. En caso de diagnóstico diferencial con linfoma, teniendo claro que la NIL no progresa hacia este, se debe realizar biopsia pulmonar para establecer el diagnóstico definitivo por inmunohistoquímica: si se trata de NIL demostrará policlonalidad en el tejido pulmonar, mientras que en caso de ser cáncer mostrará monoclonalidad⁷⁶.

Honda et al. encontraron que los quistes estaban presentes en el 82% de pacientes con NIL vs. solo el 2% en pacientes con linfoma, lo que sugiere que si bien el linfoma es un diagnóstico diferencial, tal presentación es mucho menos frecuente en este grupo⁷⁷. La neumonía por *Pneumocystis jirovecii* es un diagnóstico diferencial, especialmente en pacientes con VIH. El tratamiento debe enfocarse en el control de la causa de base; el uso de glucocorticoides se asocia con buena respuesta clínica⁶⁸.

Linfoma

Dentro del grupo de las enfermedades autoinmunitarias, el SSj presenta la mayor predisposición al desarrollo de linfomas, especialmente de tipo no Hodgkin⁷⁸, con pocos casos de linfoma Hodgkin⁷⁹. En los pacientes con linfoma es frecuente el compromiso extranodal; los linfomas MALT son los más comunes, con una prevalencia de 2% y hasta 44 veces más frecuentes en SSj que en la población general^{80,81}. La oncogénesis del linfoma en estos pacientes se relaciona con

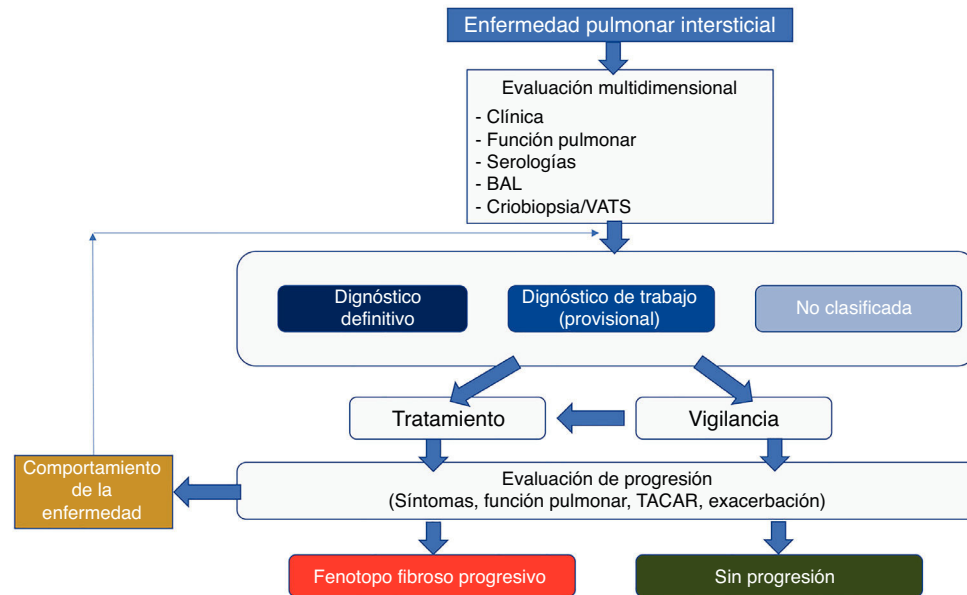


Figura 7 – Algoritmo de evaluación recomendado para pacientes con EPI asociada con autoinmunidad, con el fin de identificar los casos de fenotipo fibroso progresivo. Modificado de Cottin.⁶³.

la estimulación antigénica crónica que conlleva la selección monoclonal de linfocitos B y la posterior aparición de mutaciones^{80,81}. Los sitios más frecuentemente afectados son las glándulas salivares, el cuello y el pulmón⁸². Los síntomas más frecuentes incluyen disnea, tos, síntomas B y ronquera, con una relación temporal de 2 a 15 años entre el diagnóstico de SSj y la aparición del linfoma⁸³. Los predictores para el desarrollo de linfoma en pacientes con SSj incluyen linfopenia CD4+, hipocomplementemia, púrpura, crecimiento parotídeo, esplenomegalia, linfadenopatía y paraproteinemia⁸⁴⁻⁸⁶.

Los hallazgos radiológicos pulmonares en linfoma MALT incluyen nódulos solitarios o múltiples con áreas de consolidación o atenuación en vidrio esmerilado, bronquiectasias y engrosamiento septal en relación con el espacio broncovascular. También puede haber derrame pleural⁶⁵⁻⁷⁷.

Una vez realizado el diagnóstico, y con el tratamiento apropiado, el pronóstico es favorable, con supervivencia superior a 5 o 10 años en más del 90% de los pacientes, aunque puede variar según el tipo de linfoma^{80,84}.

Hiperplasia nodular linfoide

También denominadaseudolinfoma pulmonar, es una proliferación linfoide benigna asociada con SSj. Su aparición se correlaciona con la severidad de los síntomas secos y puede progresar a linfoma. Se manifiesta de diferentes maneras, entre ellas como un nódulo o masa solitaria, múltiples nódulos, opacidades en vidrio esmerilado o consolidaciones múltiples en el pulmón. Su diagnóstico requiere biopsia para descartar compromiso por linfoma o neumonía en organización⁸⁷. La histología muestra infiltrados de linfocitos T y B circunscritos con centros germinales y la inmunohistoquímica revela proliferación policlonal. La resección

quirúrgica es curativa y se ha reportado buena respuesta al uso de glucocorticoides⁸⁸.

Enfermedad pleural

El compromiso pleural en pacientes con SSj es raro, con cohortes que describen una frecuencia menor al 1%. Las manifestaciones pleurales descritas comprenden líneas subpleurales, engrosamiento o derrame pleural. Estos hallazgos son en su mayoría asintomáticos^{89,90}. Cuando hay derrame pleural, uni- o bilateral, la sintomatología más frecuente está dada por fiebre, tos, dolor pleurítico y disnea^{89,91}. Al documentarse el derrame se requiere un estudio sistemático con toracentesis para descartar infección (bacteriana o por micobacterias) o incluso la presencia de linfoma, especialmente si se acompaña de adenopatías o nódulos pulmonares mayores a 1 cm⁹¹⁻⁹³.

El derrame pleural primario por SSj es, característicamente, un exudado linfocitario con infiltración linfocitaria en las biopsias pleurales; los anticuerpos antinucleares (ANA) y antiRo/SSA pueden ser positivos en el líquido. En las diferentes series, el tratamiento del derrame incluye observación, pues puede resolverse de forma espontánea, o manejo con prednisona en dosis de 30 a 60 mg/día, y en algunos casos pulsos de metilprednisona, con buena respuesta clínica^{91,94}.

Hipertensión pulmonar y tromboembolia pulmonar

La hipertensión arterial pulmonar (HAP) es mucho menos común en SSj que en otras enfermedades del tejido conjuntivo⁹⁵⁻⁹⁹. En una cohorte británica de 484 pacientes, con HAP asociada a enfermedades autoinmunitarias, solo

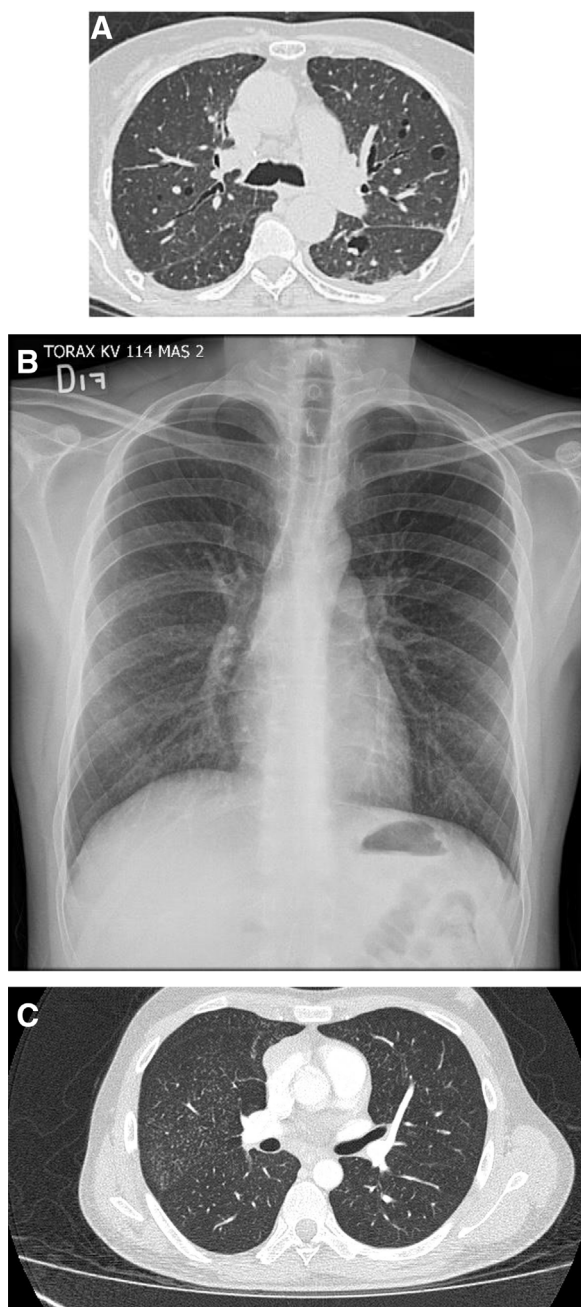


Figura 8 – A) Patrón de neumonía intersticial linfoide (NIL). Tomografía computarizada de tórax de alta resolución que evidencia el característico patrón de quistes de pared fina. B-C) Paciente con diagnóstico de infección por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), sintomático respiratorio. B) Radiografía de tórax: pulmones aumentados de tamaño con patrón micronodular fino de predominio central y basal. C) Tomografía computarizada de tórax de alta resolución: corte axial. Micronódulos centrilobulillares. Lavado bronquio-alveolar negativo para infección. Biopsia compatible con neumonía intersticial linfoide (NIL).

tres pacientes tenían SSj primario, en comparación con 315 con esclerosis sistémica, 36 con enfermedad mixta del tejido conectivo, 35 con LES y 18 con artritis reumatoide⁹⁹. En un estudio de 107 pacientes con SSj se documentó HAP por criterios ecocardiográficos en 24 (22%), pero sin correlación clínica¹⁰⁰.

Con respecto a la supervivencia, en una cohorte china de 190 pacientes con HAP y enfermedades del tejido conjuntivo, esta fue superior en SSj (64,8%) comparada con la de pacientes con LES (61%) o esclerosis sistémica (43,9%) a los 5 años⁹⁸. En otra cohorte de 29 pacientes con SSj y HAP (documentado por cateterismo derecho), las tasas de supervivencia a 1, 3 y 5 años fueron 80, 75 y 67%, respectivamente; el uso de la terapia inmunosupresora se asoció con mayor supervivencia (HR 0,11, 0,02-0,45; $p = 0,004$)⁹⁷.

En cuanto al tratamiento, en un estudio retrospectivo de 30 pacientes japoneses con HAP y enfermedad del tejido conjuntivo, entre los que se encontraban pacientes con SSj, fueron tratados con inmunosupresores en monoterapia o combinados con vasodilatadores pulmonares. A corto plazo, las respuestas (definidas como mejora en la clase funcional de la Organización Mundial de la Salud [OMS]) se documentaron en 16 pacientes (53%).

El uso de inmunomoduladores, especialmente ciclofosfamida intravenosa y glucocorticoides, fue un factor de predicción independiente de respuesta a corto plazo. Las tasas acumuladas de muerte relacionada con HAP fueron menores en respondedores a corto plazo ($p = 0,04$) y en pacientes con diagnóstico concomitante de HAP y enfermedad del tejido conectivo tratados con inmunosupresores y vasodilatadores pulmonares¹⁰¹.

Dada la infrecuente presentación de la HAP en SSj, el tratamiento con prostanoides sistémicos, antagonistas de los receptores de endotelina e inhibidores de la fosfodiesterasa se extrapola de los estudios de HAP^{95,102-104}.

Por otra parte, debe tenerse en cuenta que el SSj es un factor de riesgo independiente de enfermedad tromboembólica venosa. En una cohorte canadiense se reportó una incidencia de 3,9 casos por cada 1.000 personas-año de tromboembolia pulmonar y de 2,8 casos por cada 1.000 personas-año de trombosis venosa profunda, en comparación con cifras de 0,9 y 0,8 en la población general, hallazgos que fueron replicados en un estudio poblacional taiwanés^{105,106}.

Amiloidosis pulmonar

La amiloidosis pulmonar relacionada con SSj es rara (2% de los pacientes con infiltrados) y cuando ocurre lo hace con depósito de cadenas ligeras AL (lambda o kappa) o, menos frecuentemente, amiloide AA, sin compromiso sistémico^{107,108}. En una revisión de 37 casos de amiloidosis pulmonar en SSj, 96% de los casos se presentaron en mujeres con síntomas de tos crónica, disnea y dolor torácico. En las imágenes se observaron nódulos difusos sólidos o en vidrio esmerilado,

con o sin calcificaciones, quistes de predominio en lóbulos inferiores, engrosamiento septal y consolidaciones. La biopsia pulmonar, requerida para establecer el diagnóstico y excluir linfoma, mostró infiltración de linfocitos y plasmocitos, así como depósitos de amiloide identificados con coloración de rojo Congo^{67,108}.

Anticuerpos y compromiso pulmonar

La utilidad de los autoanticuerpos como factores asociados con el desarrollo de compromiso pulmonar en SSj es objeto de debate. La positividad de los ANA, descrita con mayor frecuencia en pacientes con compromiso pulmonar, ha llegado hasta el 70% de los pacientes^{36,109,110}. Sin embargo, un estudio holandés mostró una relación inversa¹¹¹ y un estudio turco no encontró relación¹¹². La asociación con la presencia de factor reumatoide también es incierta y su rendimiento diagnóstico en un estudio con 30 pacientes con enfermedad pulmonar fue muy discreto, con valores predictivos positivo y negativo cercanos a 60%¹⁰⁹⁻¹¹³.

Cerca de dos tercios de los pacientes con SSj son positivos para antiRo/SSA y hasta un tercio es positivo para antiLa/SSB^{36,110-114}; aún no se ha encontrado asociación con el desarrollo de enfermedad pulmonar^{36,110-114}. Por su parte, un estudio coreano no encontró asociación entre la positividad de antiRo y la mortalidad en pacientes con enfermedades reumáticas¹¹⁵. Sin embargo, recientemente Buvry et al. publicaron un estudio en el que reportaron que la presencia de anticuerpos antiRo52 se comporta como un factor de riesgo independiente para EPI en SSj¹¹⁶, en línea con lo descrito por Davidson et al. en el año 2000¹¹⁷.

La relevancia de los datos de Buvry et al. radica en que es el primer reporte que soporta la asociación de la presencia de antiRo52 y compromiso pulmonar en SSj. Esta asociación se había descrito previamente en numerosas enfermedades del tejido conectivo e incluso se ha relacionado con un peor pronóstico vital¹¹⁸⁻¹²³. El antígeno SSA cuenta con dos proteínas conocidas como Ro52 (52 kDa) y Ro60 (60 kDa), que se asocian con sistemas diferentes de autoanticuerpos (i. e., son codificados por genes diferentes, cumplen funciones diferentes, se encuentran en compartimientos celulares diferentes e incluso son identificados por [auto]anticuerpos diferentes)¹²⁴; los ensayos utilizados para la detección de Ro/SSA suelen utilizar una mezcla de ambas proteínas y hasta el 20% de los resultados negativos resulta positivo al evaluar las proteínas por separado, por lo que se ha propuesto su medición individual¹²⁴.

Por otra parte, en una cohorte francesa de 467 pacientes con SSj se exploró el impacto de la positividad para antiRNP. Se encontraron 19 pacientes positivos, de los cuales solo tres cumplieron criterios para enfermedad mixta del tejido conjuntivo. Estos pacientes mostraron una mayor frecuencia de compromiso pulmonar (19 vs. 6%) y, llamativamente, de positividad para antiRo (90 vs. 67%)¹²⁵.

Tratamiento

El tratamiento del compromiso pulmonar en SSj dependerá del tipo y la severidad del compromiso (fig. 9). En la actualidad se encuentran en la literatura especializada las recomendaciones de manejo de diferentes asociaciones (en orden cronológico, iniciando desde la más reciente): *European League Against Rheumatism 2020 (EULAR)*¹²⁶, *British Society for Rheumatology 2017*¹²⁷, *Japan College of Rheumatology 2017*¹²⁸, *Institute of Medicine (IOM)/American Dental Association/American Academy of Ophthalmology (AAO)/American College of Rheumatology 2016*¹²⁹ y *Sociedade Brasileira de Reumatologia 2015*¹³⁰. En general, la evidencia sobre el tratamiento es baja. No hay recomendaciones respecto a tamizaje de enfermedad pulmonar.

El tratamiento sistémico debe ser ajustado a la severidad del compromiso de órgano específico y las terapias sistémicas se deben limitar a pacientes con enfermedad sistémica, dada su pobre eficacia en síntomas glandulares¹²⁶⁻¹²⁸. La guía europea recomienda establecer la severidad del compromiso sistémico utilizando el instrumento ESSDAI (del inglés, *EULAR Sjögren's Syndrome Disease Activity Index*), que también permite evaluar la respuesta al tratamiento. Se define como respuesta a una mejoría de al menos tres puntos en el ESSDAI¹²⁶. Sin embargo, no incluye la hipertensión pulmonar ni la pleuritis, por lo que deben ser individualizadas..

Las guías europeas y brasileña dividen el compromiso en dos grupos: bronquial e intersticial. Se sugiere el manejo del compromiso bronquial utilizando inhaladores (incluyendo glucocorticoides inhalados) y asociarlos con glucocorticoides sistémicos cuando sea necesario. En caso de no haber respuesta se debe considerar uso de inmunomoduladores como los planteados para compromiso intersticial; siempre se debe contar con la opinión de un experto^{126,130}.

Para el compromiso intersticial, la guía europea propone establecer la severidad del compromiso usando ESSDAI. En caso de compromiso moderado o severo, los glucocorticoides sistémicos a dosis de 0,5-1 mg/kg/día son la primera línea de tratamiento. Esta estrategia se debe aplicar particularmente a NIL o a neumonía en organización; la efectividad en NINE y NIU es menor. Se debe procurar asociar un ahorrador de glucocorticoides (p. ej., inmunomodulador). La guía brasileña apoya esta postura, mientras que la británica sugiere asociarlo únicamente si no hay respuesta. Los inmunomoduladores sugeridos son azatioprina, micofenolato de mofetilo, metotrexato, ciclosporina y ciclofosfamida. La guía británica emite abiertamente una recomendación en contra del uso de leflunomida.

El uso de antimaláricos se menciona, pero no como primera opción de tratamiento. No existe evidencia que sugiera un inmunomodulador sobre otro, aunque parece existir más experiencia con el uso de azatioprina. La guía brasileña sugiere, en caso de no haber respuesta a glucocorticoides e inmunomodulador oral, el uso de metilprednisolona intravenosa más ciclofosfamida. Llamativamente, la guía japonesa

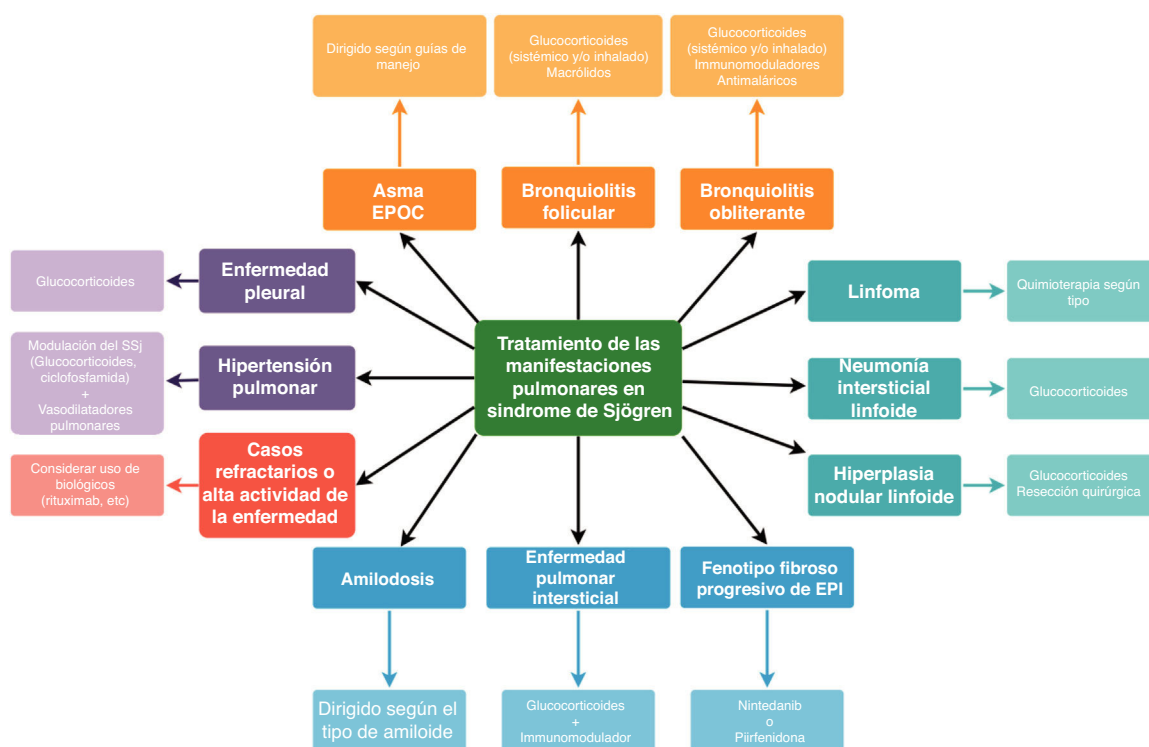


Figura 9 – Tratamiento de las manifestaciones pulmonares en síndrome de Sjögren.

describe que no existe suficiente evidencia que soporte la utilidad de los glucocorticoides en compromiso sistémico, más allá del osteomuscular o el cutáneo, incluyendo el pulmonar. El uso de glucocorticoides debe ser a las dosis más bajas posibles y por el menor tiempo posible. La guía americana no emite una recomendación particular respecto al manejo del compromiso pulmonar.

En casos refractarios, asociados con alta actividad de la enfermedad, debe considerarse inicialmente el uso de ciclofosfamida como terapia de rescate; todas las guías sugieren el uso de biológicos. Un revisión sistemática del grupo Cochrane, de la efectividad de la ciclofosfamida en EPI, mostró una mejoría en la CVF cuando se comparó contra placebo, sin encontrar diferencia al compararla con micofenolato mofetilo (MMF); los estudios revisados incluyeron en su mayoría pacientes con esclerosis sistémica, lo que limita la extrapolación a SSj¹³¹. Respecto de la terapia biológica, rituximab es la principal opción, seguido de belimumab y abatacept, aunque la guía británica no encuentra evidencia suficiente para recomendar los dos últimos. El uso de inmunoglobulinas puede ser considerado en casos de difícil manejo. Las guías europea, británica y japonesa emiten recomendaciones en contra del uso de antiTNF, particularmente infliximab. La guía británica no apoya el uso de anakinra o tocilizumab.

La guía brasileña emite una recomendación específica sobre evitar el tratamiento de las secuelas de la enfermedad fibrótica pulmonar.

Las guías disponibles no abordan el uso de antifibróticos (nintedanib, pirfenidona) en estos pacientes. Así mismo, no emiten recomendaciones específicas respecto al manejo de la hipertensión pulmonar.

Conclusión

El SSj es la segunda enfermedad autoinmunitaria más frecuente a escala mundial y tiene un amplio rango de complicaciones sistémicas, entre las que destaca el compromiso pulmonar por su frecuencia, múltiples manifestaciones e impacto en calidad de vida y riesgo de mortalidad. La enfermedad pulmonar intersticial es probablemente la manifestación más severa y requiere el abordaje de un grupo de diagnóstico multidisciplinario para su identificación y manejo. Los instrumentos de clinimetría disponibles solo incluyen el compromiso intersticial, dejando de lado manifestaciones potencialmente severas como la hipertensión pulmonar. En la actualidad no se cuenta con biomarcadores confiables que permitan identificar tempranamente a los pacientes con mayor riesgo. Las estrategias de manejo farmacológico se basan en la inmunomodulación, sin embargo, la evidencia para su uso es de baja calidad.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Mariette X, Criswell LA. Primary Sjögren's syndrome. *N Engl J Med*. 2018;378:931-9. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMcp1702514>.

2. Fernández-Ávila DG, Rincón-Riaño DN, Bernal-Macías S, Gutiérrez Dávila JM, Rosselli D. Prevalence and demographic characteristics of Sjögren's Syndrome in Colombia, based on information from the Official Ministry of Health Registry. *Reumatol Clin.* 2020;16:286-9.
3. Posso-Osorio I, Méndez-Rayó T, Soto D, Nieto-Aristizábal I, Cañas CA, Tobón GJ. Clinimetría en el síndrome de Sjögren. *Rev Colomb Reumatol.* 2019;26:262-9, <http://dx.doi.org/10.1016/j.rcreu.2019.07.002>.
4. Kreider M, Highland K. Pulmonary involvement in Sjögren syndrome. *Semin Respir Crit Care Med.* 2014;35:255-64, <http://dx.doi.org/10.1055/s-0034-1371529>.
5. Natalini JG, Johr C, Kreider M. Pulmonary involvement in Sjögren syndrome. *Clin Chest Med.* 2019;40:531-44, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ccm.2019.05.002>.
6. Parambil JG, Myers JL, Lindell RM, Matteson EL, Ryu JH. Interstitial lung disease in primary Sjögren syndrome. *Chest.* 2006;130:1489-95, <http://dx.doi.org/10.1378/chest.130.5.1489>.
7. Posso-Osorio I, Sua LF, Tobón GJ, Fernández L. Pulmonary involvement as the initial manifestation in primary Sjögren's syndrome. *Rev Colomb Reumatol.* 2019;26:209-13, <http://dx.doi.org/10.1016/j.rcreue.2018.04.005>.
8. Nannini C, Jebakumar AJ, Crowson GS, Ryu JH, Matteson EL. Primary Sjögren's syndrome 1976-2005 and associated interstitial lung disease: a population-based study of incidence and mortality. *BMJ Open.* 2013;3:e003569, <http://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2013-003569>.
9. Kokosi M, Riemer EC, Highland KB. Pulmonary involvement in Sjögren Syndrome. *Clin Chest Med.* 2010;31:489-500, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ccm.2010.05.007>.
10. Flament T, Bigot A, Chaigne B, Henique H, Diot E, Marchand-Adam S. Pulmonary manifestations of Sjögren's syndrome. *Eur Respir Rev.* 2016;25:110-23, <http://dx.doi.org/10.1183/16000617.0011-2016>.
11. Chung A, Wilgus ML, Fishbein G, Lynch JP. Pulmonary and bronchiolar involvement in Sjögren's syndrome. *Semin Respir Crit Care Med.* 2019;40:235-54, <http://dx.doi.org/10.1055/s-0039-1688448>.
12. Travis WD, Costabel U, Hansell DM, King TE, Lynch DA, Nicholson AG, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society Statement: Update of the international multidisciplinary classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013;188:733-48, <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.201308-1483ST>.
13. Galindo JL, Morales OMG, Sánchez DR, Celis-Preciado C, Arboleda AC. Barreras de acceso en la atención de las enfermedades pulmonares intersticiales en Colombia. *Saúde e Soc.* 2019;28:102-12, <http://dx.doi.org/10.1590/s0104-12902019190144>.
14. Belenguer R, Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, del Pino J, Sentís J, Aguiló S, et al. Influence of clinical and immunological parameters on the health-related quality of life of patients with primary Sjögren's syndrome. *Clin Exp Rheumatol.* 2005;23:351-6.
15. Palm O, Garen T, Berge Enger T, Jensen JL, Lund M-B, Aaløkken TM, et al. Clinical pulmonary involvement in primary Sjögren's syndrome: prevalence, quality of life and mortality—a retrospective study based on registry data. *Rheumatology (Oxford).* 2013;52:173-9, <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/kes311>.
16. Lin D-F, Yan S-M, Zhao Y, Zhang W, Li M-T, Zeng X-F, et al. Clinical and prognostic characteristics of 573 cases of primary Sjögren's syndrome. *Chin Med J (Engl).* 2010;123:3252-7.
17. Mathieu A, Cauli A, Pala R, Satta L, Nurchis P, Loi GL, et al. Tracheo-bronchial mucociliary clearance in patients with primary and secondary Sjögren's syndrome. *Scand J Rheumatol.* 1995;24:300-4, <http://dx.doi.org/10.3109/03009749509095167>.
18. Gudbjörnsson B, Hedenström H, Stålenheim G, Hällgren R. Bronchial hyperresponsiveness to methacholine in patients with primary Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis.* 1991;50:36-40, <http://dx.doi.org/10.1136/ard.50.1.36>.
19. Ludviksdóttir D, Valtýsdóttir ST, Hedenström H, Hällgren R, Gudbjörnsson B. Eight-year follow-up of airway hyperresponsiveness in patients with primary Sjögren's syndrome. *Ups J Med Sci.* 2017;122:51-5, <http://dx.doi.org/10.1080/03009734.2016.1239663>.
20. Linstow M, Kriegbaum NJ, Backer V, Ulrik C, Oxholm P, et al. A follow-up study of pulmonary function in patients with primary Sjögren's syndrome. *Rheumatol Int.* 1990;10:47-9, <http://dx.doi.org/10.1007/BF02274782>.
21. Shen T-C, Chen H-J, Wei C-C, Chen C-H, Tu C-Y, Hsia T-C, et al. Risk of asthma in patients with primary Sjögren's syndrome: A retrospective cohort study. *BMC Pulm Med.* 2016;16:152, <http://dx.doi.org/10.1186/s12890-016-0312-3>.
22. Shen T-C, Wu B-R, Chen H-J, Lin C-L, Wei C-C, Chen C-H, et al. Risk of chronic obstructive pulmonary disease in female adults with primary sjögren syndrome: A nationwide population-based cohort study. *Medicine (Baltimore).* 2016;95:e3066, <http://dx.doi.org/10.1097/MD.0000000000003066>.
23. Nilsson AM, Diaz S, Theander E, Hesselstrand R, Piitulainen E, Ekberg O, et al. Chronic obstructive pulmonary disease is common in never-smoking patients with primary Sjögren syndrome. *J Rheumatol.* 2015;42:464-71, <http://dx.doi.org/10.3899/jrheum.140370>.
24. Mandl T, Diaz S, Ekberg O, Hesselstrand R, Piitulainen E, Wollmer P, et al. Frequent development of chronic obstructive pulmonary disease in primary SS—results of a longitudinal follow-up. *Rheumatology (Oxford).* 2012;51:941-6, <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/ker409>.
25. Papiiris SA, Maniati M, Constantopoulos SH, Roussos C, Moutsopoulos HM, Skopouli FN. Lung involvement in primary Sjögren's syndrome is mainly related to the small airway disease. *Ann Rheum Dis.* 1999;58:61-4, <http://dx.doi.org/10.1136/ard.58.1.61>.
26. Aerni MR, Vassallo R, Myers JL, Lindell RM, Ryu JH. Follicular bronchiolitis in surgical lung biopsies: Clinical implications in 12 patients. *Respir Med.* 2008;102:307-12, <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmed.2007.07.032>.
27. Randall TD. Bronchus-associated lymphoid tissue (BALT). Structure and function. *Adv Immunol.* 2010;107:187-241, <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-12-381300-8.00007-1>.
28. Hansell DM, Bankier AA, MacMahon H, McLoud TC, Müller NL, Remy J. Fleischner Society: glossary of terms for thoracic imaging. *Radiology.* 2008;246:697-722, <http://dx.doi.org/10.1148/radiol.2462070712>.
29. Garg D, Mody M, Pal C, Patel P, Migliore C, Minerowicz C, et al. Follicular bronchiolitis: Two cases with varying clinical and radiological presentation. *Case Rep Pulmonol.* 2020;2020(4564587), <http://dx.doi.org/10.1155/2020/4564587>.
30. Krishna R, Anjum F, Oliver TI. Bronchiolitis obliterans (obliterative bronchiolitis, constrictive bronchiolitis). *StatPearls.* 2020. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28722895>.
31. Wight EC, Baqir M, Ryu JH. Constrictive bronchiolitis in patients with primary Sjögren syndrome. *J Clin Rheumatol.* 2019;25:74-7, <http://dx.doi.org/10.1097/RHU.0000000000000771>.
32. Shi J-H, Liu H-R, Xu W-B, Feng R-E, Zhang Z-H, Tian X-L, et al. Pulmonary manifestations of Sjögren's syndrome. *Respiration.* 2009;78:377-86, <http://dx.doi.org/10.1159/000214841>.

33. Soto-Cárdenas M-J, Perez-De-Lis M, Bove A, Navarro C, Brito-Zeron P, Diaz-Lagares C, et al. Bronchiectasis in primary Sjögren's syndrome: prevalence and clinical significance. *Clin Exp Rheumatol.* 2010;28:647-53.
34. Gupta S, Ferrada MA, Hasni SA. Pulmonary manifestations of primary Sjögren's syndrome: underlying immunological mechanisms, clinical presentation, and management. *Front Immunol.* 2019;10:1-9, <http://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2019.01327>.
35. Sambataro G, Ferro F, Orlandi M, Sambataro D, Torrisi SE, Quartuccio L, et al. Clinical, morphological features and prognostic factors associated with interstitial lung disease in primary Sjögren's syndrome: a systematic review from the Italian Society of Rheumatology. *Autoimmun Rev.* 2020;19:102447, <http://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2019.01427>.
36. Wang Y, Hou Z, Qiu M, Ye Q. Risk factors for primary Sjögren syndrome-associated interstitial lung disease. *J Thorac Dis.* 2018;10:2108-17, <http://dx.doi.org/10.21037/jtd.2018.03.120>.
37. Maldonado F, Danoff SK, Wells AU, Colby TV, Ryu JH, Liberman M, et al. Transbronchial cryobiopsy for the diagnosis of interstitial lung diseases: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest.* 2020;157:1030-42, <http://dx.doi.org/10.1016/j.chest.2019.10.048>.
38. Taouli B, Brauner MW, Mourey I, Lemouchi D, Grenier PA. Thin-section chest CT findings of primary Sjögren's syndrome: correlation with pulmonary function. *Eur Radiol.* 2002;12:1504-11, <http://dx.doi.org/10.1007/s00330-001-1236-7>.
39. Dong X, Zhou J, Guo X, Li Y, Xu Y, Fu Q, et al. A retrospective analysis of distinguishing features of chest HRCT and clinical manifestation in primary Sjögren's syndrome-related interstitial lung disease in a Chinese population. *Clin Rheumatol.* 2018;37:2981-8, <http://dx.doi.org/10.1007/s10067-018-4289-6>.
40. do Nascimento ECT, Baldi BG, Sawamura MVY, Dolhnikoff M. Morphologic aspects of interstitial pneumonia with autoimmune features. *Arch Pathol Lab Med.* 2018;142:1080-9, <http://dx.doi.org/10.5858/arpa.2017-0528-RA>.
41. Enomoto Y, Takemura T, Hagiwara E, Iwasawa T, Okudela K, Yanagawa N, et al. Features of usual interstitial pneumonia in patients with primary Sjögren's syndrome compared with idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Investig.* 2014;52:227-35, <http://dx.doi.org/10.1016/j.resinv.2014.02.003>.
42. Goh NSL, Desai SR, Veeraraghavan S, Hansell DM, Copley SJ, Maher TM, et al. Interstitial lung disease in systemic sclerosis: a simple staging system. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008;177:1248-54, <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.200706-877OC>.
43. Guisado-Vasco P, Silva M, Duarte-Millán MA, Sambataro G, Bertolazzi C, Pavone M, et al. Quantitative assessment of interstitial lung disease in Sjögren's syndrome. *PLoS One.* 2019;14:1-13, <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0224772>.
44. Chen M-H, Chou H-P, Lai C-C, Chen Y-D, Chen M-H, Lin H-Y, et al. Lung involvement in primary Sjögren's syndrome: correlation between high-resolution computed tomography score and mortality. *J Chinese Med Assoc.* 2014;77:75-82, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcma.2013.11.001>.
45. Ito I, Nagai S, Kitaichi M, Nicholson AG, Johkoh T, Noma S, et al. Pulmonary manifestations of primary Sjögren's syndrome: a clinical, radiologic, and pathologic study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;171:632-8, <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.200403-417OC>.
46. Tanaka T, Ishida K. Update on rare idiopathic interstitial pneumonias and rare histologic patterns. *Arch Pathol Lab Med.* 2018;142:1069-79, <http://dx.doi.org/10.5858/arpa.2017-0534-RA>.
47. Khan A, Humayun M, Haider I, Ayub M, Shah Z, Ajmal F. Primary Sjögren's syndrome presenting as acute interstitial pneumonitis/Hamman-Rich syndrome. *Case Rep Med.* 2016;2016:4136765, <http://dx.doi.org/10.1155/2016/4136765>.
48. Lin Y, Yi Q, Cheng D. Rapid progressive interstitial lung disease as initial manifestation of primary Sjögren's syndrome: a case report. *Int J Clin Exp Med.* 2014;7:5904-8.
49. Henriot AC, Diot E, Marchand-Adam S, de Muret A, Favelle O, Crestani B, et al. Organising pneumonia can be the inaugural manifestation in connective tissue diseases, including Sjögren's syndrome. *Eur Respir Rev.* 2010;19:161-3, <http://dx.doi.org/10.1183/09059180.00002410>.
50. Fasanya A, Gandhi V, DiCarlo C, Thirumala R. Acute fibrinous and organizing pneumonia in a patient with Sjögren's syndrome. *Respir Med Case Reports.* 2017;20:28-30, <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmcr.2016.11.010>.
51. Wang Y, Zhao S, Du G, Ma S, Lin Q, Lin J, et al. Acute fibrinous and organizing pneumonia as initial presentation of primary Sjögren's syndrome: a case report and literature review. *Clin Rheumatol.* 2018;37:2001-5, <http://dx.doi.org/10.1007/s10067-018-4128-9>.
52. Cheng SKH, Chuah KL. Pleuroparenchymal fibroelastosis of the lung: a review. *Arch Pathol Lab Med.* 2016;140:849-53, <http://dx.doi.org/10.5858/arpa.2015-0166-RS>.
53. Rosenbaum JN, Butt YM, Johnson KA, Meyer K, Batra K, Kanne JP, et al. Pleuroparenchymal fibroelastosis: a pattern of chronic lung injury. *Hum Pathol.* 2015;46:137-46, <http://dx.doi.org/10.1016/j.humpath.2014.10.007>.
54. Enomoto Y, Nakamura Y, Colby TV, Johkoh T, Sumikawa H, Nishimoto K, et al. Radiologic pleuroparenchymal fibroelastosis-like lesion in connective tissue disease-related interstitial lung disease. *PLoS One.* 2017;12:e0180283, <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0180283>.
55. Kolb M, Vašáková M. The natural history of progressive fibrosing interstitial lung diseases. *Respir Res.* 2019;20:57, <http://dx.doi.org/10.1186/s12931-019-1022-1>.
56. Cottin V, Wollin L, Fischer A, Quaresma M, Stowasser S, Harari S. Fibrosing interstitial lung diseases: knowns and unknowns. *Eur Respir Rev.* 2019;28:180100, <http://dx.doi.org/10.1183/16000617.0100-2018>.
57. Wijsenbeek M, Kreuter M, Fischer A, Mounir B, Zouad-Lejour L, Wells C, et al. Non-IPF progressive fibrosing interstitial lung disease (PF-ILD): the patient journey. *Am J Respir Crit Care Med.* 2018;197:A1678.
58. Olson A, Hartmann N, Schlenker-Herceg R, Wallace L. Prevalence of progressive fibrosing interstitial lung disease. *Eur Respir J.* 2018;52:PA3030.
59. Fischer A, Distler J. Progressive fibrosing interstitial lung disease associated with systemic autoimmune diseases. *Clin Rheumatol.* 2019;38:2673-81, <http://dx.doi.org/10.1007/s10067-019-04720-0>.
60. Flaherty KR, Wells AU, Cottin V, Devaraj A, Walsh SLF, Inoue Y, et al. Nintedanib in progressive fibrosing interstitial lung diseases. *N Engl J Med.* 2019;381:1718-27, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1908681>.
61. Matteson E, Kelly C, Distler J, Hoffmann-Vold A, Seibold J, Mittoo S, et al. The INBUILD trial of nintedanib in patients with progressive fibrosing interstitial lung diseases: subgroup with autoimmune diseases. *Arthritis Rheumatol.* 2019. Disponible en: <https://acrabstracts.org/abstract/the-inbuild-trial-of-nintedanib-in-patients-with-progressive-fibrosing-interstitial-lung-diseases-subgroup-with-autoimmune-diseases/>.
62. Wells AU, Flaherty KR, Brown KK, Inoue Y, Devaraj A, Richeldi L, et al. Nintedanib in patients with progressive fibrosing interstitial lung diseases-subgroup analyses by interstitial lung disease diagnosis in the INBUILD trial: a randomised, double-blind, placebo-controlled,

- parallel-group trial. *Lancet Respir Med.* 2020;8:453–60, [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30036-9](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30036-9).
63. Cottin V. Treatment of progressive fibrosing interstitial lung diseases: a milestone in the management of interstitial lung diseases. *Eur Respir Rev.* 2019;28:190109, <http://dx.doi.org/10.1183/16000617.0109-2019>.
 64. Lechtman S, Debray M-P, Crestani B, Bancal C, Hourseau M, Dossier A, et al. Cystic lung disease in Sjögren's syndrome: An observational study. *Joint Bone Spine.* 2017;84:317–21, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jbspin.2016.05.019>.
 65. Egashira R, Kondo T, Hirai T, Kamochi N, Yakushiji M, Yamasaki F, et al. CT findings of thoracic manifestations of primary Sjögren syndrome: radiologic-pathologic correlation. *Radiographics.* 2013;33:1933–49, <http://dx.doi.org/10.1148/rq.337125107>.
 66. Gupta N, Wikenheiser-Brokamp KA, Fischer A, McCormack FX. Diffuse cystic lung disease as the presenting manifestation of Sjögren syndrome. *Ann Am Thorac Soc.* 2016;13:371–5, <http://dx.doi.org/10.1513/AnnalsATS.201511-759BC>.
 67. Jeong YJ, Lee KS, Chung MP, Han J, Chung MJ, Kun-IL K, et al. Amyloidosis and lymphoproliferative disease in Sjögren syndrome: thin-section computed tomography findings and histopathologic comparisons. *J Comput Assist Tomogr.* 2004;28:776–81, <http://dx.doi.org/10.1097/00004728-200411000-00008>.
 68. Cha S-I, Fessler MB, Cool CD, Schwarz MI, Brown KK. Lymphoid interstitial pneumonia: clinical features, associations and prognosis. *Eur Respir J.* 2006;28:364–9, <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.06.00076705>.
 69. Arish N, Eldor R, Fellig Y, Bogot N, Laxer U, Izhar U, et al. Lymphocytic interstitial pneumonia associated with common variable immunodeficiency resolved with intravenous immunoglobulins. *Thorax.* 2006;61:1096–7, <http://dx.doi.org/10.1136/thx.2004.029819>.
 70. Morris JC, Rosen MJ, Marchevsky A, Teirstein AS. Lymphocytic interstitial pneumonia in patients at risk for the acquired immune deficiency syndrome. *Chest.* 1987;91:63–7, <http://dx.doi.org/10.1378/chest.91.1.63>.
 71. Panchabhai TS, Farver C, Highland KB. Lymphocytic interstitial pneumonia. *Clin Chest Med.* 2016;37:463–74, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ccm.2016.04.009>.
 72. Strimlan CV, Rosenow EC 3rd, Weiland LH, Brown LR. Lymphocytic interstitial pneumonitis. Review of 13 cases. *Ann Intern Med.* 1978;88:616–21, <http://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-88-5-616>.
 73. Chevalier Chockee E, Galindo JL, Arias L, Rodríguez JL, Celis-Preciado C. Estertores tipo velcro. *Rev Colomb Neumol.* 2019;31:43–4.
 74. Johkoh T, Müller NL, Pickford HA, Hartman TE, Ichikado K, Akira M, et al. Lymphocytic interstitial pneumonia: thin-section CT findings in 22 patients. *Radiology.* 1999;212:567–72, <http://dx.doi.org/10.1148/radiology.212.2.r99au05567>.
 75. Gupta N, Vassallo R, Wikenheiser-Brokamp KA, McCormack FX. Diffuse cystic lung disease: Part II. *Am J Respir Crit Care Med.* 2015;192:17–29, <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.201411-2096CI>.
 76. Travis WD, Galvin JR. Non-neoplastic pulmonary lymphoid lesions. *Thorax.* 2001;56:964–71, <http://dx.doi.org/10.1136/thorax.56.12.964>.
 77. Honda O, Johkoh T, Ichikado K, Tomiyama N, Maeda M, Mihara N, et al. Differential diagnosis of lymphocytic interstitial pneumonia and malignant lymphoma on high-resolution CT. *AJR Am J Roentgenol.* 1999;173:71–4, <http://dx.doi.org/10.2214/ajr.173.1.10397102>.
 78. Zintzaras E, Voulgarelis M, Moutsopoulos HM. The risk of lymphoma development in autoimmune diseases: a meta-analysis. *Arch Intern Med.* 2005;165:2337–44, <http://dx.doi.org/10.1001/archinte.165.20.2337>.
 79. Martín-Santos JM, Carretero L, Armentia A, Alonso E, Gil I. Hodgkin's disease occurring in primary Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis.* 1990;49:646–7, <http://dx.doi.org/10.1136/ard.49.8.646>.
 80. Alunno A, Leone MC, Giacomelli R, Gerli R, Carubbi F. Lymphoma and lymphomagenesis in primary Sjögren's syndrome. *Front Med (Lausanne).* 2018;5:102, <http://dx.doi.org/10.3389/fmed.2018.00102>.
 81. Routsias JG, Goules JD, Charalampakis G, Tzima S, Papageorgiou A, Voulgarelis M. Malignant lymphoma in primary Sjögren's syndrome: an update on the pathogenesis and treatment. *Semin Arthritis Rheum.* 2013;43:178–86, <http://dx.doi.org/10.1016/j.semarthrit.2013.04.004>.
 82. Tonami H, Matoba M, Kuginuki Y, Yokota H, Higashi K, Yamamoto I, et al. Clinical and imaging findings of lymphoma in patients with Sjögren syndrome. *J Comput Assist Tomogr.* 2003;27:517–24, <http://dx.doi.org/10.1097/00004728-200307000-00011>.
 83. Yachoui R, Leon C, Sitwala K, Kreidy M. Pulmonary MALT lymphoma in patients with Sjögren's syndrome. *Clin Med Res.* 2017;15:6–12, <http://dx.doi.org/10.3121/cm.2017.1341>.
 84. Theander E, Henriksson G, Ljungberg O, Mandl T, Manthorpe R, Jacobsson LTH. Lymphoma and other malignancies in primary Sjögren's syndrome: a cohort study on cancer incidence and lymphoma predictors. *Ann Rheum Dis.* 2006;65:796–803, <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2005.041186>.
 85. Leandro MJ, Isenberg DA. Rheumatic diseases and malignancy—is there an association? *Scand J Rheumatol.* 2001;30:185–8, <http://dx.doi.org/10.1080/030097401316909486>.
 86. Voulgarelis M, Dafni UG, Isenberg DA, Moutsopoulos HM. Malignant lymphoma in primary Sjögren's syndrome: a multicenter, retrospective, clinical study by the European Concerted Action on Sjögren's Syndrome. *Arthritis Rheum.* 1999;42:1765–72, [http://dx.doi.org/10.1002/1529-0131\(199908\)42:8<1765::AID-ANR28>3.0.CO;2-V](http://dx.doi.org/10.1002/1529-0131(199908)42:8<1765::AID-ANR28>3.0.CO;2-V).
 87. Sunada K, Hasegawa Y, Kodama T, Anami Y, Satoh H, Ohtsuka M, et al. Thymic and pulmonary mucosa-associated lymphoid tissue lymphomas in a patient with Sjögren's syndrome and literature review. *Respirology.* 2007;12:144–7, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1440-1843.2006.00971.x>.
 88. Song M-K, Seol Y-M, Park Y-E, Kim Y-S, Lee M-K, Lee C-H, et al. Pulmonary nodular lymphoid hyperplasia associated with Sjögren's syndrome. *Korean J Intern Med.* 2007;22:192–6, <http://dx.doi.org/10.3904/kjim.2007.22.3.192>.
 89. Uffmann M, Kiener HP, Bankier AA, Baldt MM, Zontsich T, Herold CJ, et al. Lung manifestation in asymptomatic patients with primary Sjögren syndrome: assessment with high resolution CT and pulmonary function tests. *J Thorac Imaging.* 2001;16:282–9, <http://dx.doi.org/10.1097/00005382-200110000-00009>.
 90. Ferreira L, San José E, Suárez-Antelo J, Valdés L. Primary Sjögren syndrome with pleural effusion. *Arch Bronconeumol.* 2017;53:598–600, <http://dx.doi.org/10.1016/j.arbres.2017.03.009>.
 91. Hosoda C, Hosaka Y, Ryu K, Kinoshita A, Saito K, Kuwano K. Pleuritis associated with primary Sjögren syndrome. *Respirol Case Reports.* 2017;6:e00285, <http://dx.doi.org/10.1002/rcr2.285>.
 92. Lynch DA. Lung disease related to collagen vascular disease. *J Thorac Imaging.* 2009;24:299–309, <http://dx.doi.org/10.1097/RTI.0b013e3181c1acec>.
 93. Schneider F, Gruden J, Tazelaar HD, Leslie KO. Pleuropulmonary pathology in patients with rheumatic disease. *Arch Pathol Lab Med.* 2012;136:1242–52, <http://dx.doi.org/10.5858/arpa.2012-0248-SA>.

94. Alvarez-Sala R, Sánchez-Toril F, García-Martínez J, Zaera A, Masa JF. Primary Sjögren syndrome and pleural effusion. *Chest*. 1989;96:1440-1, <http://dx.doi.org/10.1378/chest.96.6.1440b>.
95. Volkmann ER, Chung A, Saggarr R, Belperio JA, Lynch JP 3rd. Pulmonary hypertension complicating connective tissue disease. *Semin Respir Crit Care Med*. 2017;38:619-35, <http://dx.doi.org/10.1055/s-0037-1606203>.
96. Launay D, Hachulla E, Hatron P-Y, Jais X, Simonneau G, Humbert M, et al. Pulmonary arterial hypertension: a rare complication of primary Sjögren syndrome - report of 9 new cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore)*. 2007;86:299-315, <http://dx.doi.org/10.1097/MD.0b013e3181579781>.
97. Liu Z, Yang X, Tian Z, Qian J, Wang Q, Zhao J, et al. The prognosis of pulmonary arterial hypertension associated with primary Sjögren's syndrome: a cohort study. *Lupus*. 2018;27:1072-80, <http://dx.doi.org/10.1177/0961203318756287>.
98. Zhao J, Wang Q, Liu Y, Tian Z, Guo X, Wang H, et al. Clinical characteristics and survival of pulmonary arterial hypertension associated with three major connective tissue diseases: a cohort study in China. *Int J Cardiol*. 2017;236:432-7, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2017.01.097>.
99. Condliffe R, Kiely DG, Peacock AJ, Corris PA, Gibbs JSR, Vrapai F, et al. Connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension in the modern treatment era. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;179:151-7, <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.200806-953OC>.
100. Vassiliou VA, Moyssakis I, Boki KA, Moutsopoulos HM. Is the heart affected in primary Sjögren's syndrome? An echocardiographic study. *Clin Exp Rheumatol*. 2008;26:109-12.
101. Yasuoka H, Shirai Y, Tamura Y, Takeuchi T, Kuwana M. Predictors of favorable responses to immunosuppressive treatment in pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue disease. *Circ J*. 2018;82:546-54, <http://dx.doi.org/10.1253/circj.CJ-17-0351>.
102. Gaine S, Chin K, Coghlan G, Channick R, Di Scala L, Galiè N, et al. Selexipag for the treatment of connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. 2017;50:1602493, <http://dx.doi.org/10.1183/13993003.02493-2016>.
103. Humbert M, Coghlan JG, Ghofrani H-A, Grimminger F, He J-G, Riemekasten G, et al. Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue disease: results from PATENT-1 and PATENT-2. *Ann Rheum Dis*. 2017;76:422-6, <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2015-209087>.
104. Denton CP, Humbert M, Rubin L, Black CM. Bosentan treatment for pulmonary arterial hypertension related to connective tissue disease: a subgroup analysis of the pivotal clinical trials and their open-label extensions. *Ann Rheum Dis*. 2006;65:1336-40, <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2005.048967>.
105. Aviña-Zubieta JA, Jansz M, Sayre EC, Choi HK. The risk of deep venous thrombosis and pulmonary embolism in primary Sjögren syndrome: A general population-based study. *J Rheumatol*. 2017;44:1184-9, <http://dx.doi.org/10.3899/jrheum.160185>.
106. Chung W-S, Lin C-L, Sung F-C, Hsu W-H, Chen Y-F, Kao C-H, et al. Increased risks of deep vein thrombosis and pulmonary embolism in Sjögren syndrome: A nation wide cohort study. *J Rheumatol*. 2014;41:909-15, <http://dx.doi.org/10.3899/jrheum.131345>.
107. Milani P, Basset M, Russo F, Foli A, Palladini G, Merlini G. The lung in amyloidosis. *Eur Respir Rev*. 2017;26:170046, <http://dx.doi.org/10.1183/16000617.0046-2017>.
108. Rajagopala S, Singh N, Gupta K, Gupta D. Pulmonary amyloidosis in Sjogren's syndrome: a case report and systematic review of the literature. *Respirology*. 2010;15:860-6, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1440-1843.2010.01772.x>.
109. Strimlan CV, Rosenow EC3rd, Divertie MB, Harrison EG Jr. Pulmonary manifestations of Sjögren's syndrome. *Chest*. 1976;70:354-61, <http://dx.doi.org/10.1378/chest.70.3.354>.
110. García-Carrasco M, Ramos-Casals M, Rosas J, Pallarés L, Calvo-Alen J, Cervera R, et al. Primary Sjögren syndrome: Clinical and immunologic disease patterns in a cohort of 400 patients. *Medicine (Baltimore)*. 2002;81:270-80, <http://dx.doi.org/10.1097/00005792-200207000-00003>.
111. Ter Borg EJ, Kelder JC. Is extra-glandular organ damage in primary Sjögren's syndrome related to the presence of systemic auto-antibodies and/or hypergammaglobulinemia? A long-term cohort study with 110 patients from the Netherlands. *Int J Rheum Dis*. 2017;20:875-81, <http://dx.doi.org/10.1111/1756-185X.13070>.
112. Yazisiz V, Arslan G, Ozbudak IH, Turker S, Erbasan F, Avci AB, et al. Lung involvement in patients with primary Sjögren's syndrome: what are the predictors? *Rheumatol Int*. 2010;30:1317-24, <http://dx.doi.org/10.1007/s00296-009-1152-8>.
113. Ramos-Casals M, Solans R, Rosas J, Camps MT, Gil A, Del Pino-Montes J, et al. Primary Sjögren syndrome in Spain: clinical and immunologic expression in 1010 patients. *Medicine (Baltimore)*. 2008;87:210-9, <http://dx.doi.org/10.1097/MD.0b013e318181e6af>.
114. Jin Y, Zhang T, Ye W, Zhu X, Wang L, Wang X. Clinical profile and associated factors of pulmonary involvement in primary Sjögren's syndrome. *Med Clin (Barc)*. 2019;153:305-11, <http://dx.doi.org/10.1016/j.medcli.2019.01.016>.
115. Kim SK, Choe JY, Kwak SG. Mortality in autoimmune rheumatic diseases with anti-Ro/SSA antibody in Korea: single center-based retrospective study. *Int J Rheum Dis*. 2019;22:191-9, <http://dx.doi.org/10.1111/1756-185X.13430>.
116. Buvry C, Cassagnes L, Tekath M, Artigues M, Pereira B, Rieu V, et al. Anti-Ro52 antibodies are a risk factor for interstitial lung disease in primary Sjögren syndrome. *Respir Med*. 2020;163:105895, <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmed.2020.105895>.
117. Davidson BK, Kelly CA, Griffiths ID. Ten year follow up of pulmonary function in patients with primary Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis*. 2000;59:709-12, <http://dx.doi.org/10.1136/ard.59.9.709>.
118. Ghillani P, André C, Toly C, Rouquette AM, Bengoufa D, Nicaise P, et al. Clinical significance of anti-Ro52 (TRIM21) antibodies non-associated with anti-SSA 60kDa antibodies: results of a multicentric study. *Autoimmun Rev*. 2011;10:509-13, <http://dx.doi.org/10.1016/j.autrev.2011.03.004>.
119. Ferreira JP, Almeida I, Marinho A, Cerveira C, Vasconcelos C. Anti-ro52 antibodies and interstitial lung disease in connective tissue diseases excluding scleroderma. *ISRN Rheumatol*. 2012;2012:415272, <http://dx.doi.org/10.5402/2012/415272>.
120. Marie I, Hatron PY, Dominique S, Cherin P, Mouthon L, Menard J-F, et al. Short-term and long-term outcome of anti-Jo1-positive patients with anti-Ro52 antibody. *Semin Arthritis Rheum*. 2012;41:890-9, <http://dx.doi.org/10.1016/j.semarthrit.2011.09.008>.
121. Wodkowski M, Hudson M, Proudman S, Walker J, Stevens W, Nikpour M, et al. Monospecific anti-Ro52/TRIM21 antibodies in a tri-nation cohort of systemic sclerosis subjects: evidence of an association with interstitial lung disease and worse survival. *Clin Exp Rheumatol*. 1574;33: S131-5.

122. Hudson M, Pope J, Mahler M, Tatibouet S, Steele R, Baron M, et al. Clinical significance of antibodies to Ro52/TRIM21 in systemic sclerosis. *Arthritis Res Ther.* 2012;14:R50, <http://dx.doi.org/10.1186/ar3763>.
123. Gunnarsson R, El-Hage F, Aaløkken TM, Reiser S, Lund MB, Garen T, et al. Associations between anti-Ro52 antibodies and lung fibrosis in mixed connective tissue disease. *Rheumatology (Oxford).* 2016;55:103–8, <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/kev300>.
124. Schulte-Pelkum J, Fritzler M, Mahler M. Latest update on the Ro/SS-A autoantibody system. *Autoimmun Rev.* 2009;8:632–7, <http://dx.doi.org/10.1016/j.autrev.2009.02.010>.
125. Abbara S, Seror R, Henry J, Chretien P, Gleizes A, Hacein-Bey-Abina S, et al. Anti-RNP positivity in primary Sjögren's syndrome is associated with a more active disease and a more frequent muscular and pulmonary involvement. *RMD Open.* 2019;5:e001033, <http://dx.doi.org/10.1136/rmdopen-2019-001033>.
126. Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, Bombardieri S, Bootsma H, De Vita S, Dörner T, et al. EULAR recommendations for the management of Sjögren's syndrome with topical and systemic therapies. *Ann Rheum Dis.* 2020;79:3–18, <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2019-216114>.
127. Price EJ, Rauz S, Tappuni AR, Sutcliffe N, Hackett KL, Barone F, et al. The British Society for Rheumatology guideline for the management of adults with primary Sjögren's Syndrome. *Rheumatology (Oxford).* 2017;56:1828, <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/kex375>.
128. Sumida T, Azuma N, Moriyama M, Takahashi H, Asashima H, Honda F, et al. Clinical practice guideline for Sjögren's syndrome 2017. *Mod Rheumatol.* 2018;28:383–408, <http://dx.doi.org/10.1080/14397595.2018.1438093>.
129. Vivino FB, Carsons SE, Foulks G, Daniels TE, Parke A, Brennan MT, et al. New Treatment Guidelines for Sjögren's Disease. *Rheum Dis Clin North Am.* 2016;42:531–51, <http://dx.doi.org/10.1016/j.rdc.2016.03.010>.
130. Valim V, Trevisani VFM, Pasoto SG, Serrano EV, Ribeiro SLE, Fidelix TS, de A, et al. Recommendations for the treatment of Sjögren's syndrome. *Rev Bras Reumatol.* 2015;55:446–57, <http://dx.doi.org/10.1016/j.rbr.2015.07.004>.
131. Barnes H, Holland AE, Westall GP, Goh NS, Glaspole IN. Cyclophosphamide for connective tissue disease-associated interstitial lung disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;1:CD010908, <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD010908.pub2>.