

artículo original

Biopsia de glándula salival menor: su importancia en artritis reumatoidea y Síndrome de Sjögren secundario

María Florencia Rodríguez¹, Cristian Troitino¹, Felix Enrique Romanini¹, Anastasia Secco¹

¹Hospital B. Rivadavia, Ciudad de Buenos Aires.

R E S U M E N

Palabras clave:

Síndrome de Sjögren secundario, artritis reumatoidea, biopsia de glándula salival menor, sialoadenitis linfocitaria.

El Síndrome de Sjögren secundario (SSs) es frecuente en pacientes con Artritis Reumatoidea (AR).

Objetivos: Determinar si la sialoadenitis linfocitaria (SLF) está asociado con diferencias clínicas y serológicas en un grupo de pacientes con AR y SSs.

Métodos: Se incluyeron pacientes con diagnóstico de AR y SSs, se evaluó quiénes de ellos presentaban SLF en la biopsia de glándula salival, se compararon características clínicas y serológicas.

Resultados: Se incluyeron 88 pacientes, el 92% mujeres, edad media de 53 años (DE \pm 11,3) y 12,5 años de evolución de la AR (RIC 6-7). 63,6% tenían SLF versus el 36,4% que no. En el análisis univariado, se encontró asociación estadísticamente significativa entre SLF+ y las variables: parotidomegalia, enfermedad pulmonar intersticial, hipergammaglobulinemia, hipocomplementemia, Factor reumatoideo, FAN positivo, y manifestaciones extraarticulares y/o extraglandulares. En el análisis multivariado, las variables asociadas independientemente con la presencia de SLF fueron: manifestaciones extraarticulares y/o extraglandulares (OR 5,67, IC 95% 1,6-20), FAN positivo (OR 11,7, IC 95% 1,6-83) e hipergammaglobulinemia (OR 21, IC 95% 2,46-179).

Conclusión: Los pacientes con AR y SSs con SLF presentan mayor frecuencia de manifestaciones extraarticulares y extraglandulares y diferencias serológicas, lo cual implicaría un seguimiento clínico diferente.

A B S T R A C T

Key words:

secondary Sjögren's Syndrome, rheumatoid arthritis, minor salivary gland biopsy, lymphocyte sialoadenitis.

Secondary Sjögren's Syndrome (SSs) is common in patients with Rheumatoid Arthritis (RA).

Objectives: To determine if lymphocytic sialoadenitis (FLS) is associated with clinical and serological differences in a group of patients with RA and SSs.

Methods: Patients with a diagnosis of RA and SSs were included, which of them presented FLS in the salivary gland biopsy, clinical and serological characteristics were compared.

Results: 88 patients were included, 92% women, mean age of 53 years (SD \pm 11.3) and 12.5 years of evolution of RA (RIC 6-7). 63.6% had SLF versus 36.4% who did not. In the univariate analysis, a statistically significant association was found between FLS + and the variables: parotidomegaly, interstitial lung disease, hypergammaglobulinemia, hypocomplementemia, rheumatoid factor, positive ANF, and extra-articular and/or extraglandular manifestations. In the multivariate analysis, the variables

independently associated with the presence of FLS were: extra-articular and/or extraglandular manifestations (OR 5.67, 95% CI 1.6-20), positive ANF (OR 11.7, 95% CI 1.6-83) and hypergammaglobulinemia (OR 21, 95% CI 2.46-179).

Conclusion: Patients with RA and SSs with FLS have a higher frequency of extra-articular and extraglandular manifestations and serological differences, which would imply a different clinical follow-up.

Correspondencia

E-mail: maflo_rodriguez24@hotmail.com

Introducción

La Artritis Reumatoide (AR) es una enfermedad inflamatoria crónica que se caracteriza por inflamación, dolor articular y destrucción de las articulaciones sinoviales, lo que lleva a una discapacidad severa y mortalidad prematura¹.

El Síndrome de Sjögren primario (SSp) es una enfermedad autoinmune crónica caracterizada por la infiltración linfocítica de las glándulas exocrinas².

Estudios anteriores clasifican al Síndrome de Sjögren (SS) como primario o secundario según coexista o no con otra enfermedad del tejido conectivo.

El Síndrome de Sjögren secundario (SSs) es frecuente en pacientes con AR. Su prevalencia varía entre el 4% y el 50% dependiendo de los criterios clasificatorios utilizados, duración de la enfermedad y región geográfica³.

De acuerdo con la interpretación más común de los criterios de clasificación Americano Europeos del año 2002 para el Síndrome de Sjögren, únicos criterios en diferenciar el SSp del SSs, el término secundario se utiliza para todos los casos presentes de forma concomitante con otra enfermedad del tejido conectivo, incluso cuando el SS estaba presente años antes que la otra patología⁴.

La principal diferencia de los criterios radica en que los anticuerpos anti-Ro/La no son un criterio para SSs, requiriéndose la presencia de los dominios I (síntomas oculares) y/o II (síntomas orales), más la presencia de 2 de 3 de los siguientes: objetivación de síntomas oculares, histopatología, objetivación de síntomas orales. Esto implica que pueden cumplirse en ausencia de autoanticuerpos o de resultados positivos en la biopsia de glándula salival menor⁴.

Considerando que la presencia de marcadores de autoinmunidad son indispensables para el diagnóstico de SSp y que la ausencia de los mismos podría implicar un cuadro clínico diferente, nos propusimos determinar si la presencia de sialoadenitis linfocitaria (SLF) en la biopsia de glándula salival menor se asocia a diferencias clínicas y serológicas en un grupo de pacientes con diagnóstico de AR y SSs.

Materiales y métodos

Se llevó a cabo un estudio observacional, analítico y de corte transversal.

Se revisaron los datos de las historias clínicas de los pacientes en seguimiento por el servicio de Reumatología del Hospital Bernardino Rivadavia de la Ciudad de Buenos

Aires.

Se recolectó información de aquellos pacientes con diagnóstico de AR y SSs según criterios clasificatorios Americano Europeos (AE) 2002 para SSs, y se evaluó quiénes de ellos presentaban SLF en la biopsia de glándula salival menor. Se dividió luego a los pacientes en dos grupos según tuvieran o no SLF y se compararon las características clínicas y serológicas entre ambos, ajustado por posibles confundidores.

Los pacientes incluidos debían ser mayores de 18 años con diagnóstico de AR, basado en el cumplimiento de los criterios clasificatorios ACR-EULAR 2010 y que, además, cumplieran criterios AE 2002 para SSs⁴. Se excluyeron pacientes diagnosticados de otras enfermedades autoinmunes sistémicas diferentes a AR y SS (lupus eritematoso sistémico, esclerodermia, vasculitis, miopatías inflamatorias), enfermedades que cursan con síntomas sicca (infecciones como la producida por la hepatitis C o el virus de la inmunodeficiencia humana, procesos infiltrativos como la amiloidosis o sarcoidosis y procesos linfoproliferativos), pacientes que estuvieran recibiendo anticolinérgicos, antidepressivos, antipsicóticos, diuréticos, ansiolíticos, antihistamínicos, anticonvulsivantes y antiparkinsonianos.

Se consideraron las siguientes variables: Biopsia de Glándula Salival Menor (considerada positiva según la clasificación de Chisholm y Mason)⁵, sexo, edad al diagnóstico de AR, tiempo de evolución de la AR, antecedentes familiares de enfermedad autoinmune (familiares de 1er y 2do grado). Variables clínicas acumuladas durante el seguimiento: vasculitis, afectación pulmonar intersticial, afectación pancreática, afectación hepática autoinmune, serositis, afectación renal, afectación del sistema nervioso periférico (SNP) y afectación tiroidea de etiología autoinmune. Laboratorio inmunológico: Factor Reumatoide ((FR), por nefelometría), anticuerpos anticitrulinas (anti-CCP), anticuerpos antinucleares (ANA) títulos $\geq 1/80$, anti Ro/SS-A, anti La/SS-B. Variables de laboratorio, registradas en la historia clínica durante el seguimiento: leucopenia, trombocitopenia, anemia normocítica normocrómica, hipocomplementemia (C3 y C4), crioglobulinas, hipergammaglobulinemia. Variables de tratamiento (tratamiento por al menos 3 meses consecutivos durante el tiempo de evolución de su enfermedad): hidroxicloroquina, metotrexate, leflunomida, sulfasalazina, azatioprina, ciclofosfamida, ciclosporina, mofetil micofenolato, anti-TNF alfa, abatacept, tocilizumab, rituximab, tofacitinib.

Análisis estadístico: Las variables continuas se expresaron como media y desvío estándar (DE) o mediana y rango intercuartilo (RIC), según distribución y tamaño muestral;

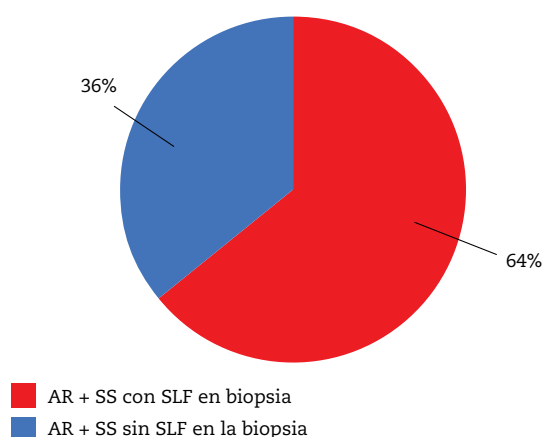
las categóricas se expresaron como proporciones. Para la comparación entre grupos se utilizó, para las variables continuas t-test o prueba de Mann Whitney (según distribución y tamaño muestral), y para las categóricas Chi cuadrado o test exacto de Fisher (según tabla esperada de distribución de frecuencias). Todas aquellas variables que arrojaron una $p < 0,2$ en el análisis univariado, se evaluaron en un modelo multivariado, en el cual se consideró a la presencia de SLF como variable dependiente.

Reparos éticos: Antes de dar inicio al presente trabajo, el mismo fue presentado en el Comité de Ética en Investigación (CEI) Hospital B Rivadavia, para su aprobación. Esta investigación respeta y cumple con todas las legislaciones y reglamentaciones, pertinentes para este estudio, a las cuales adhiere el CEI vigentes al momento de la ejecución de esta investigación. Se obtuvo el consentimiento de los pacientes para acceder a la información de sus historias clínicas. Se respetó la confidencialidad de la información personal registrada en la ficha de registro, garantizando la no utilización de la información obtenida en perjuicio de los sujetos en estudio.

Resultados

Características demográficas, clínicas y serológicas: Se incluyeron 88 pacientes con diagnóstico de AR y SSs. El 92% eran mujeres, con una edad media de 53 años ($DE \pm 11,3$) y 12,5 años de evolución de la AR (RIC 6-7). 63,6% tenían SLF en la biopsia de glándula salival menor versus el 36,4% que no tenían (Figura 1).

Figura 1. Porcentaje de pacientes con SLF positiva



SLF: sialoadenitis linfocitaria.

En el análisis univariado, las variables en las que se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos fueron: presencia de parotidomegalia, enfermedad pulmonar intersticial, hipergammaglobulinemia, hipocomplementemia (a expensas de C4), FR positivo, FAN positivo, y la presencia de manifestaciones extraarticulares y extraglandulares (Tabla 1).

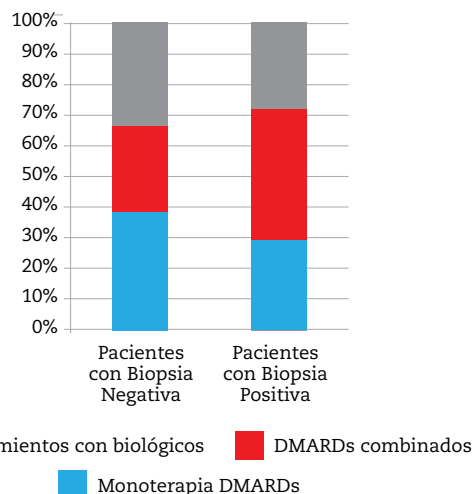
La distribución de los tratamientos se observa en la Figura 2, siendo similar en ambos grupos, salvo un mayor porcentaje de utilización de terapia combinada con drogas modificadoras de la AR convencionales en el grupo con SLF positiva.

Tabla 1. Análisis univariado

	AR + SSs con SLF (n 56)	AR + SSs sin SLF (n 32)	Valor de p
HAQ (RIC)	1,12 (0,5-1,62)	0,55 (0,06-1,37)	0,04
Parotidomegalia (%)	23	0	0,003
EPI (%)	25	6,25	0,004
Hepatitis autoinmune (%)	14,3	0	0,04
Hipergammaglobulinemia (%)	51,8	3	<0,001
Anemia (%)	37,5	15,6	0,04
C3 (mg/dl) (SD)	110 (± 30)	123,7 (± 26)	0,04
C4 (mg/dl) (RIC)	15 (12-22)	25 (21-30)	<0,001
Hipocomplementemia (%)	51,9	16	0,001
FR (UI/ml) (RIC)	301 (138-767)	128 (44-430)	0,003
Anti-CCP (UI/ml) (RIC)	200 (122-260)	174 (80-200)	0,1
Anti-CCP + (%)	92,8	81,3	0,16
Doble seropositividad (%)	87,5	68,7	0,03
FAN positivo (%)	94,6	71,8	0,007
Ro + (%)	45,4	29	0,13
La + (%)	18	9,7	0,36
Manifestaciones extraarticulares y extraglandulares(%)	66	21,9	0,001

AR: artritis reumatoidea; SSs: Síndrome de Sjögren secundario; EPI: enfermedad pulmonar intersticial; FR: factor reumatoideo; anti-CCP: anticuerpos antipeptido citrulinados; FAN: factor antinuclear.

Figura 2. Distribución de los tratamientos en cada grupo



DMARD: droga modificadora de la AR.

En el análisis multivariado, las variables que se encontraron asociadas independientemente con la presencia de SLF fueron la presencia de manifestaciones extraarticulares y/o extraglandulares (OR 5,67, IC 95% 1,6-20), FAN positivo (OR 11,7, IC 95% 1,6-83) e hipergammaglobulinemia (OR 21, IC 95% 2,46-179).

Discusión

Según los criterios de clasificación AE 2002, los pacientes

son diagnosticados de SS por presentar una enfermedad autoinmune asociada, independientemente de si presentan biopsia positiva o autoanticuerpos, sin considerar la opción de que se trate de una superposición de dos enfermedades autoinmunes simultáneas⁴. Esto genera que el seguimiento de estos pacientes sea más dirigido a la búsqueda de complicaciones de su enfermedad primaria, sin tener en cuenta al SS como entidad en sí misma.

En la práctica diaria, aquellos pacientes con diagnóstico de SSp son clasificados según el riesgo de desarrollo de linfoma en tipo I o II según presenten algún factor predictor al momento del diagnóstico como parotidomegalia, crioglobulinas positivas, vasculitis cutánea, niveles descenso de C4 y/o de C3 e hipergammaglobulinemia^{6,7}. No está estandarizada esta misma conducta en pacientes con SSs.

En la actualidad se han validado los criterios de clasificación ACR/EULAR 2016 para SS, los cuales son sólo para SSp y no consideran al SSs, a diferencia de los criterios de clasificación AE 2002⁹.

Dentro de la bibliografía revisada, se encontró un artículo en el cual se investigó las características histológicas de las biopsias de glándula salival menor en pacientes con AR-sicca y pacientes con AR sin sicca. En este estudio se observó que los síntomas sicca son una secuela bastante tardía en el contexto de la AR y que ocurre en alrededor del 40%. En comparación con los pacientes con AR sin sintomatología sicca, el grupo AR-sicca manifestó características clínicas y serológicas más frecuentemente encontradas en pacientes con SS. Estas observaciones sugieren que la sintomatología sicca podría atribuirse a un SSp que coexiste con la AR. Sin embargo, los datos de las biopsias revelaron que la composición de los infiltrados de células mononucleares en pacientes con AR-sicca difieren considerablemente con los de los pacientes con SSp. Específicamente, aunque se observaron infiltrados en la gran mayoría de las muestras de tejido (86,1%), casi la mitad de ellas se caracterizaron por leves lesiones, con una puntuación del score <1.

Los resultados de nuestro trabajo arrojan que más de la mitad de los pacientes con diagnóstico de AR y SSs presentaron SLF en biopsia de glándula salival menor. Este grupo de pacientes a su vez demostró características clínicas distintivas en comparación con el subgrupo cuya biopsia fue negativa. Dentro de estas se encontró que la frecuencia de parotidomegalia, hipergammaglobulinemia e hipocomplementemia fueron estadística e independientemente mayores en este grupo de pacientes; siendo a su vez estos, marcadores pronósticos para el desarrollo de linfoma en pacientes con SS, lo cual refleja

un perfil de pacientes de mayor riesgo y que requieren un seguimiento más estrecho no solo por su AR, sino también por su SS.

En conclusión, nuestros resultados sugieren un comportamiento diferente de la enfermedad en los pacientes que presentan marcadores de autoinmunidad en la biopsia de glándula salival menor (presencia de SLF), por lo cual sería de importancia diferenciar a aquellos pacientes con AR y sicca de aquellos que, luego de realizada la biopsia, reúnen criterios para SSp, requiriendo estos últimos un seguimiento acorde al diagnóstico.

BIBLIOGRAFÍA

1. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ. Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum.* 2010;62:2569-81.
2. Vitali C, Bombardieri S, Jonsson R, et al. Classification criteria for Sjogren's syndrome: a revised version of the European criteria proposed by the American-European Consensus Group. *Ann Rheum Dis* 61, 554-8.
3. Ramos-Casals M, Brito-Zeron P, Font J. The overlap of Sjogren's syndrome with other systemic autoimmune diseases. *Arthritis Rheum* 2007;36:246-55.
4. Theander E, Jacobsson LT. Relationship of Sjogren's syndrome to other connective tissue and autoimmune disorders. *Rheum Dis Clin North Am* 2008;34:935-47, VIII-IX.
5. Chisholm y Mason. Labial salivary gland biopsy in Sjogren's disease. *J. clin. Path.* 1968;21:656-660.
6. Rosas Gomez de Salazar J, Miguel Senabre Gallego J, Santos Ramirez C. Manejo de las manifestaciones extraglandulares del síndrome de Sjögren primario. *Reumatol Clin.* 2010; 6(S2):6-11.
7. Ramos-Casals M, García-Carrasco M, Gil G y Claver G. El síndrome de Sjögren. Enfermedades sistémicas autoinmunes (II). *JANO* 17-23 Octubre 2003. Vol. LXV N° 1.492.
8. Shiboski C, Shiboski S, Seror R, Criswell L, Labetoulle M, Lietman T, Rasmussen A, Scofield H, Vitali C, Bowman S, Mariette X. 2016 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism classification criteria for primary Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis* 2017;76:9-16.
9. Fragoulis G, Fragkioudaki S, Reilly J, Kerr S, McInnes I, Moutsopoulos H. Analysis of the cell populations composing the mononuclear cell infiltrates in the labial minor salivary glands from patients with rheumatoid arthritis and sicca syndrome. *Journal of Autoimmunity* 2016 1-7.