

Aspectos do diagnóstico na Síndrome de Sjögren

Diagnostic aspects in Sjögren's Syndrome

Bianca M. Liquidato¹, Ivo Bussoloti Filho², Ana Cristina K. Camargo³, Rita de Cássia Soler¹

Palavras-chave: síndrome de Sjögren, glândulas salivares, sialometria.
Key words: Sjögren's syndrome, salivary glands, sialometry.

Resumo / Summary

Introdução: A Síndrome de Sjögren é uma doença autoimune que envolve principalmente as glândulas salivares e lacrimais e que pode cursar apenas com xerostomia e diminuição do lacrimejamento ou mesmo com outras manifestações sistêmicas. Vários estudos tentaram estabelecer critérios diagnósticos, já que não existe um exame de certeza. **Objetivo:** Nosso estudo tem como objetivo a avaliação dos métodos utilizados para o diagnóstico da doença. **Forma de estudo:** Clínico prospectivo. **Material e Método:** Foram avaliadas 15 pacientes com suspeita de Síndrome de Sjögren no Ambulatório de Estomatologia do Depto. de Otorrinolaringologia da Santa Casa de São Paulo. **Resultados:** Das 15 pacientes avaliadas, o diagnóstico foi confirmado apenas em 6 casos. **Conclusões:** Existe grande dificuldade em se estabelecer o diagnóstico desta doença e, por este motivo, técnicas de exame pouco invasivas devem ser desenvolvidas com a participação do otorrinolaringologista.

Introduction: Sjögren's syndrome is an autoimmune disease that primarily affects the salivary and lachrymal glands, causing only xerostomia and decreased lachrymal flow or also other systemic manifestations. Many papers tried to establish a set of diagnostic criteria as far as there is not a single diagnostic criterion. **Aim:** Our work's objective was to evaluate the diagnostic methods utilized. **Study design:** Clinical prospective. **Material and Method:** 15 patients with Sjögren's syndrome's symptoms were evaluated at the Ambulatório de Estomatologia do Depto. de Otorrinolaringologia da Santa Casa de São Paulo. **Results:** Only 6 out of 15 patients had their diagnosis confirmed. **Conclusions:** It is a very difficult disease to establish the diagnosis, this way, new non-invasive techniques must be developed with participation of the otolaryngologist.

¹ Pós-graduanda em nível de Doutorado em Otorrinolaringologia na F.C.M. da Santa Casa de São Paulo.

² Professor assistente da disciplina de Otorrinolaringologia da F.C.M. da Santa Casa de São Paulo.

³ Pós-graduanda em nível de Mestrado em Otorrinolaringologia na F.C.M. da Santa Casa de São Paulo.

Trabalho realizado no Depto. de Otorrinolaringologia da Santa Casa de São Paulo.

Endereço para correspondência: Rua Ministro Godoy, 928 apto. 102

Perdizes 05015-000 – São Paulo – SP.

Artigo recebido em 27 de setembro de 2001. Artigo aceito em 13 de dezembro de 2001.

INTRODUÇÃO

A síndrome de Sjögren é uma doença auto-imune das glândulas exócrinas, que envolve particularmente as glândulas salivares e lacrimais. Seu espectro clínico é muito amplo, podendo restringir-se apenas a uma diminuição do lacrimejamento e xerostomia, ou mesmo cursar com acometimento articular, pulmonar e renal. A síndrome de Sjögren pode ser isolada, chamada síndrome de Sjögren primária ou ocorrer simultaneamente a outra doença auto-imune, principalmente lúpus e artrite reumatóide, sendo chamada síndrome de Sjögren secundária.

Esta doença acomete principalmente o sexo feminino, com uma prevalência de 9 mulheres para um homem e idade de estabelecimento dos sintomas em torno dos 40 a 45 anos, é rara em criança¹. A idade média de diagnóstico é 50 anos². Sua prevalência real é difícil de ser estabelecida devido à dificuldade de diagnóstico, mas estima-se que seja de 1 a 3% da população³.

A maioria das células que compõem o infiltrado tecidual (60 a 70%) é de linfócitos TCD4 e a minoria de linfócitos B. No entanto existe uma hiperatividade das células B com produção mono ou policlonal de imunoglobulinas Ig M ou Ig G. As células epiteliais das glândulas salivares menores expressam citocinas como interleucina 1 β , interleucina 6 e TNF α . A resposta auto-imune é direcionada para as ribonucleoproteínas Ro/SS-A, com duas cadeias protéicas de 52 e 60 kDa (citoplasmática) e La/SS-B (nuclear) de 48 kDa. O mecanismo que pode ser o responsável pelo processo auto-imune é a apoptose das células epiteliais⁴.

Mais de um terço dos pacientes apresentam manifestações sistêmicas, que podem incluir vasculite, crioglobulinemia, hepatite auto-imune, fibrose pulmonar, envolvimento do sistema nervoso central, acidose tubular renal, linfoma de células B e mieloma múltiplo^{1,3,4}. Assim sendo, o diagnóstico adequado do quadro é importante não somente para aliviar os sintomas do paciente², mas também para um acompanhamento clínico das suas possíveis complicações, já que estes são eventos tardios no curso da doença⁵.

Vários estudos tentaram estabelecer critérios diagnósticos para a síndrome de Sjögren, já que não existe um exame de certeza para a doença. Tais critérios começaram a ser empregados em diferentes serviços, dificultando a interpretação de dados na literatura internacional. Alguns, por exemplo, classificavam o quadro como “possível síndrome de Sjögren” ou “síndrome de Sjögren definida” e levavam em conta a positividade de outras provas reumáticas⁶.

Um estudo multicêntrico realizado em 12 países, orientado pelo Grupo de Estudo da Comunidade Européia sobre Critérios para Diagnóstico da síndrome de Sjögren procurou estabelecer critérios e testar sua especificidade e sensibilidade a fim que possam ser usados critérios confiáveis

de maneira a uniformizar os diagnósticos^{16,17,18}.

Os critérios estabelecidos por este estudo multicêntrico são:

1. Sintomas oculares de diminuição do lacrimejamento.
2. Sintomas orais de diminuição da salivação.
3. Sinais de comprometimento ocular:
 - Teste de Schirmer I (< ou = 5 mm em 5 min).
 - Rosa Bengala (> ou = a 4).
4. Histopatologia: 1 ou mais focos (aglomerado de 50 ou mais células inflamatórias) em biópsia de glândula salivar menor.
5. Envolvimento de glândula salivar:
 - Cintilografia salivar.
 - Sialografia de parótida.
 - Sialometria com fluxo salivar não estimulado < ou = a 1,5 ml em 15 minutos.
6. Anticorpos anti Ro (SS-A) ou La (SS-B).

Em pacientes sem outra doença associada, a presença de 4 dos 6 itens é indicativa de síndrome de Sjögren primária. Para síndrome de Sjögren secundária a presença do item 1 ou 2 mais 2 dos itens 3, 4, ou 5 é suficiente.

A técnica de sialometria utilizada nos estudos do Grupo de Estudos da Comunidade Européia é a da simples coleta da saliva durante 15 minutos para a não estimulada e coleta durante 5 minutos após mascar parafina para a estimulada. A sialometria não estimulada foi preferida por sofrer menor influência da idade do indivíduo^{3,7}.

A positividade dos auto-anticorpos varia, sendo de cerca de 70% para anti SS-A e 60% para anti SS-B, e alguns autores afirmam que esta positividade pode variar de acordo com a idade do paciente e com o método utilizado para sua detecção^{9,10,11,12,13}.

A biópsia de glândula salivar menor é o exame de maior acurácia¹⁸, porém não é um critério “sine qua non” para o diagnóstico de síndrome de Sjögren, e juntamente com os auto-anticorpos são considerados os exames mais específicos.

Em crianças, a doença geralmente se manifesta com um quadro de parotidite recorrente, não com os sintomas da síndrome seca, e o diagnóstico é feito pelo aumento da amilase e outras alterações laboratoriais^{1,14}.

Nos últimos anos várias pesquisas têm se voltado para métodos não-invasivos para o diagnóstico da síndrome de Sjögren, principalmente através de dosagem de substâncias presentes no processo inflamatório na saliva e nas lágrimas, como a interleucina-6 e ácido hialurônico^{15,16}. Contudo, ainda não existem estudos definitivos que validem o seu uso como critérios diagnósticos. Outros exames de imagem como a sialografia por ressonância magnética vêm sendo estudados como alternativa não-invasiva à sialografia tradicional, tentando evitar as possíveis complicações que incluem trauma do ducto, dor à injeção do contraste, infecção e reação alérgica¹⁷.

A participação do otorrinolaringologista é fundamental

no estabelecimento deste diagnóstico, não apenas para a realização da biópsia de glândula salivar menor, mas também na avaliação do envolvimento glandular, sempre buscando a realização de exames menos invasivos. A sialometria com a técnica de pesagem do algodão, que vem sendo utilizada no nosso serviço, tem se mostrado de execução bastante fácil e prática em relação às demais e menos invasiva que a sialografia de parótidas.

Nosso estudo tem como objetivo a avaliação dos métodos utilizados para o diagnóstico da doença, com base nos critérios estabelecidos pelos trabalhos do Grupo de Estudo da Comunidade Européia.

MATERIAL E MÉTODO

Foram avaliadas clinicamente 15 pacientes com suspeita de síndrome de Sjögren e submetidos aos métodos diagnósticos, com uso da técnica de sialometria com pesagem do algodão.

RESULTADOS

Nos últimos três anos, 15 pacientes, todas do sexo feminino, foram avaliadas no Ambulatório de Estomatologia do Departamento de Otorrinolaringologia da Santa Casa de São Paulo, com suspeita de síndrome de Sjögren. Suas idades variavam de 35 a 76 anos, com média de 55 anos.

Destas 15 pacientes o diagnóstico de síndrome de Sjögren foi confirmado com base nos critérios acima expostos apenas em 6, sendo dois casos de síndrome de Sjögren secundária a artrite reumatóide. O comprometimento ocular, através da evidênciação de pontos de ceratite, foi feito em muitos casos com outros corantes que não o Rosa Bengala e a técnica de sialometria não-estimulada foi a de pesagem do algodão, não a de coleta de saliva descrita originalmente.

Os sintomas orais de boca seca estavam presentes em 13 pacientes (86%) e os sintomas oculares de olho seco em 8 pacientes (53%). A pesquisa do comprometimento ocular foi feita em 8 pacientes, porém sem relação direta com a presença de sintomas oculares. A evidênciação de comprometimento ocular pelo teste de Schirmer, pelo Rosa Bengala ou por ambos foi conseguida em 7 casos (46% do total e 87% dos pesquisados). O teste de Schirmer foi realizado apenas em 3 pacientes (20%) e destes, positivo em 2.

O exame anatomopatológico da biópsia de glândulas salivares menores com achado de focos de infiltrado inflamatório foi positivo em 8 casos (53%). Nos demais casos a biópsia não foi realizada ou foi inconclusiva devido à falta de glândula salivar no material enviado (3 casos).

O envolvimento de glândula salivar foi pesquisado com pelo menos um dos testes em 7 casos (46%) e destes, comprovado em 6: 2 pela cintilografia, 1 pela sialografia de parótidas e 3 pela sialometria.

Os anticorpos anti SS-A e SS-B foram testados em 8 casos (53%). A positividade dos anticorpos anti SS-A ou SS-B ocorreu em 4 casos (50% dos testados).

O Quadro 1 mostra os resultados dos critérios diagnósticos nos casos estudados.

DISCUSSÃO

O aspecto principal que pudemos observar neste estudo foi a dificuldade em se estabelecer o diagnóstico da síndrome de Sjögren. Já que muitas vezes uma avaliação multidisciplinar, envolvendo o reumatologista, o otorrinolaringologista e o oftalmologista é necessária, os profissionais das diferentes áreas deveriam estar integrados e usando os mesmos critérios para o diagnóstico, pois em diversos pacientes não foi realizada a pesquisa diagnóstica mais adequada.

A predominância de acometimento do sexo feminino descrita na literatura também se aplicou aos nossos resultados. No entanto, a média de faixa etária das nossas pacientes é diferente da idade descrita para o início dos sintomas², fato que pode ser explicado muitas vezes pelo menosprezo dos sintomas, tanto por parte do paciente como do médico.

Pudemos observar que a positividade dos anticorpos anti SS-A e SS-B foi mais baixa do que é descrito na literatura^{3,7,8}, fato que talvez possa ser explicado pela técnica de exame ou pela pequena amostra.

Dentre os testes que avaliam o comprometimento ocular, notamos que o teste de Schirmer praticamente não foi realizado, apesar de ser um teste de fácil realização, inclusive ao alcance do otorrinolaringologista, que está familiarizado com a técnica devido à sua utilização na avaliação do topodiagnóstico da paralisia facial periférica.

A análise dos casos mostrou que os exames para avaliação do envolvimento de glândula salivar foram pouco realizados, tanto o mais invasivo como a sialografia de parótidas quanto o menos invasivo, como a sialometria. Isto mostra a pequena atuação do otorrinolaringologista. Da mesma maneira, a biópsia de glândula salivar menor deixou a desejar em 3 casos nos quais o material enviado não apresentou glândulas, uma falha técnica que deve ser corrigida.

CONCLUSÕES

Neste estudo pudemos observar que existe uma grande dificuldade em se estabelecer o diagnóstico da síndrome de Sjögren. O aprimoramento de técnicas de diagnóstico menos invasivas, como a sialometria, é de fundamental importância. Já que boa parte dos exames envolvidos no diagnóstico desta doença são da área de atuação do otorrinolaringologista, a participação dos mesmos deveria se dar da maneira mais atuante e integrada com as demais especialidades para um diagnóstico adequado da doença.

Quadro 1. Diagnóstico dos pacientes com síndrome de Sjögren.

PACIENTE	SINT OCUL	SINT ORA	SINT SCHIR MER	ROSA BENGALA	ANATOMO-PATOLÓGICO	CINTILO- GRAFIA	SIALOGR. SIALOM.	SSA	SSB	DOENÇAS/ EXAMES
N.F., 59 a	(-)	(+)	NR	NR	(+) sialoadenite crônica	NR	NR	NR	NR	FR (+), FAN 1:320, VHS = 59
P.C.C., 52 a	(+)	(+)	(+) 2mm	(+) OE	(+) proc. inflam. com infiltrado linfomonocitário	NR	NR	NR	NR	AR, Sindr. Consumptiva, SS secund.
O.P.S., 40 a	(-)	(-)	NR	NR	(+) discreto infiltrado linfomonocitário	(-) nl	NR	(+)	(-)	Tireoidite autoimune, FAN 1:80, VHS = 62
V.M.R.S., 70 a	(+)	(+)	(+) OD	(+)	NR	NR	NR	NR	NR	AR soronegativa, VHS = 92, prot C = 115
M.A.G., 57 a	(-)	(+)	NR	(+) ceratite puntata	(+) focos de infiltrado linfocitário que agridem as glândulas	NR	(+)	(-)	(-)	depressão
Z.P.S.G., 64 a	(-)	(+)	NR	NR	NR	NR	NR	(-)	(-)	FR (+), FAN 1:640
I.O.F., 35 a	(-)	(+)	NR	NR	NR	NR	(+)	NR	NR	FAN 1: 1280, FR(+), VHS=52 sem progress
I.R.P.G., 63 a	(-)	(+)	NR	NR	(+) focos de infiltrado intersticial	NR	NR	(-)	(-)	
F.A.F., 64 a	(+)	(+)	NR	(+) pontos de ceratite	NR	NR	NR	(+)	(-)	FAN 1:800, VHS= 31, LES
M.J.S., 72 a	(-)	(+)	NR	(-)	(+) acúmulo de linfócitos invadindo ácinos	NR	(+)	NR	NR	AR, SS secund.
A.M.A., 76 a	(+)	(-)	NR	NR	NR	(+)	NR	(+)	(+)	Lupus discóide, FAN 1:80, VHS=27 retard elim.
M.D.O., 61 a	(+)	(+)	NR	(+) esclerite	NR	(+)	NR	NR	NR	FAN 1:280
E.C.G., 40 a	(+)	(+)	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	AR, FR (+)
M.R.A.C., 56 a	(+)	(+)	NR	(+) pontos corados	(+) sialoadenite crônica com atrofia mod de ácinos	NR	(+)	(-)	(-)	Raynaud, FAN 1:2560, FR (+)
C.E.S., 55 a	(+)	(+)	(-)	(-)	(+) infiltrado linfoplasmocitário	NR	NR	(+)	(+)	Raynaud

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bartunková J, Sedivá A, Vencovsky J, Tesar V. Primary Sjögren's syndrome in children and adolescents: proposal for diagnostic criteria. *Clin Exp Rheumatol* 1999;17:381-6.
2. Bell M, Askari A, Bookman A, Frydrych S, Lamont J, McComb J, Muscoplat C, Slomovic A. Sjögren's syndrome: a critical review of clinical management. *J Rheumatol* 1999;26:2051-61.
3. Vitali C, Bombardieri S, Moutsopoulos HM. And The European Community Study Group On Diagnostic Criteria For Sjögren's Syndrome – Preliminary criteria for Sjögren's Syndrome. *Arthritis Rheum* 1993;36:340-7.
4. Tapinos NI, Polihronis M, Tzioufas AG, Moutsopoulos HM. Sjögren's Syndrome: autoimmune epithelitis. *Rheuma Derm* 1999:455.
5. Skopouli FN, Dafni U, Ioannidis JPA, Moutsopoulos HM. Clinical evolution, and morbidity and mortality of primary Sjögren's syndrome. *Semin Arthritis Rheum* 2000;29:296-304.
6. Fox RI, Robinson CA, Curd JG, Kozin F, Howell FV. Sjögren's Syndrome: Proposed criteria for classification. *Arthritis Rheum* 1986;29:577-85.
7. Vitali C, Moutsopoulos HM, Bombardieri S. and The European Community Study Group on Diagnostic Criteria for Sjögren's Syndrome – Sensitivity and specificity of tests for ocular and oral involvement in Sjögren's Syndrome. *Ann Rheum Dis* 1994;53:637-47.
8. Vitali C, Bombardieri S, Moutsopoulos HM. and The European Community Study Group on Diagnostic Criteria for Sjögren's Syndrome – Assessment of the European classification criteria for Sjögren's Syndrome in a series of clinically defined cases: results of a prospective multicentre study. *Ann Rheum Dis* 1996;55:116-21.
9. Haga HJ, Jonsson R. The influence of age on disease manifestations and serological characteristics in primary Sjögren's Syndrome. *Scand J Rheumatol* 1999;28:227-32.
10. Haga HJ, Hulten B, Bolstad AI, Ulvestad E, Jonsson R. Reability and sensitivity of diagnostic tests for primary Sjögren's Syndrome. *J Rheumatol* 1999;26:604-8.
11. Halse AK, Herlenius MW, Jonsson R. Ro/SSA and La/SSB reactive B lymphocytes in peripheral blood of patients with Sjögren's Syndrome. *Clin Exp Immunol* 1999;115:208-13.
12. Pollock W, Toh BH. Routine immunofluorescence detection of Ro/SSA autoantibody using HEP-2 cells transfected with human 60 kDa Ro/SSA. *J Clin Pathol* 1999;52:684-7.
13. Pourmand N, Herlenius MW, Gunnarsson I, Svenungsson E, Löfström B, Ioannou Y, Isenberg DA, Magnusson CGM. Ro/SSA and La/SSB specific IgA autoantibodies in serum of patients with Sjögren's syndrome and systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 1999;58:623-29.
14. Stiller M, Golder W, Döring E, Kliem K. Diagnostic value of sialography with both the conventional and digital subtraction techniques in children with primary and secondary Sjögren's syndrome. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 1999;88:620-7.
15. Tishler M, Yaron I, Shirazi I, Yaron M. Salivary and serum hyaluronic acid concentrations in patients with Sjögren's Syndrome. *Ann Rheum Dis* 1998;57:506-8.
16. Tishler M, Yaron I, Geyer O, Shirazi I, Naftaliev E, Yaron M. Elevated tear interleukin-6 levels in patients with Sjögren Syndrome. *Ophthalmology* 1998;105:2327-9.
17. Ohbayashi N, Yamada I, Yoshino N, Sasaki T. Sjögren syndrome: comparison of assessments with MR sialography and conventional sialography. *Radiology* 1998;209:683-8.
18. Halse AK, Marthinussen MC, Herlenius MW, Jonsson R. Isotype distribution of anti- Ro/SSA and anti-La/SSB antibodies in plasma and saliva of patients with Sjögren's Syndrome. *Scand J Rheumatol* 2000;29:13-9.