

Biopsia de glândula salivar acessória no S. de Sjögren: resultados e sua importância, numa população de 78 doentes.

Labial salivary gland biopsy in Sjögren's syndrome: results and their implications in a population of 78 patients.

Tiago Tribolet de Abreu*, Francisco Soromenho**, Manuel Vaz Riscado***

Resumo

Objectivos: Avaliar, nos doentes seguidos na nossa Unidade com o diagnóstico clínico de Síndrome Seco: 1- o resultado histológico das biopsias de glândula salivar acessória (BGSA) efectuadas; 2- a importância desse resultado para o cumprimento ou não dos critérios de classificação de S. de Sjögren (SSj); 3- a sensibilidade da BGSA.

Metodologia: Foram revistos os processos clínicos dos doentes seguidos na nossa Unidade com o diagnóstico de S. Seco. Utilizámos os critérios de classificação do European Study Group para SSj.

Resultados e conclusões: Foram obtidos 78 processos de doentes com o diagnóstico clínico de S. Seco. Foi realizada BGSA em 56 doentes (71,8%). De acordo com a classificação de Chisholm e Manson, os resultados foram classificados como grau 0 (4%), grau 1 (11%), grau 2 (29%), grau 3 (31%) e grau 4 (25%). Este resultado foi necessário para a classificação dos doentes como SSj em 44,6%. Na nossa amostra, a sensibilidade da BGSA para SSj, quando considerado um grau 3 ou 4 como positivo, foi de 82,1%.

Palavras chave: síndrome de Sjögren; critérios de classificação; biopsia de glândula salivar acessória; classificação de Chisholm e Manson; European Study Group.

*Interno do Internato Complementar de Medicina Interna

**Assistente Graduado de Medicina Interna

***Chefe de Serviço de Medicina Interna

Serviço de Medicina 2, Unidade de Doenças Autoimunes do Hospital de Curry Cabral, Lisboa

Recebido para publicação a 07.07.2000

Abstract

Objective: To determine:

1) the results of labial salivary gland biopsies (LSGB)

2) the implications of the results with respect to the classification criteria of

Sjögren's syndrome (SS)

3) Assess the sensitivity of LSGB in SS

in patients from our Unit with the clinical diagnosis of SS.

Methods: The clinical charts from all the patients with the diagnosis of SS were reviewed using the European Study Group's classification criteria.

Results and conclusions: 78 patients had a clinical diagnosis of SS. A LSGB was performed in 56 (71.8%) patients. According to the Chisholm-Manson classification, the results were: stage 0 (4%), stage 1 (11%), stage 2 (29%), stage 3 (31%) and stage 4 (25%). The LSGB was essential for correct classification in 44.6% of patients. Its sensitivity was 82.1%, when a stage 3 or 4 was considered.

Key words: Sjögren's syndrome, classification criteria, labial salivary gland biopsy, Chisholm-Manson classification, European Study Group.

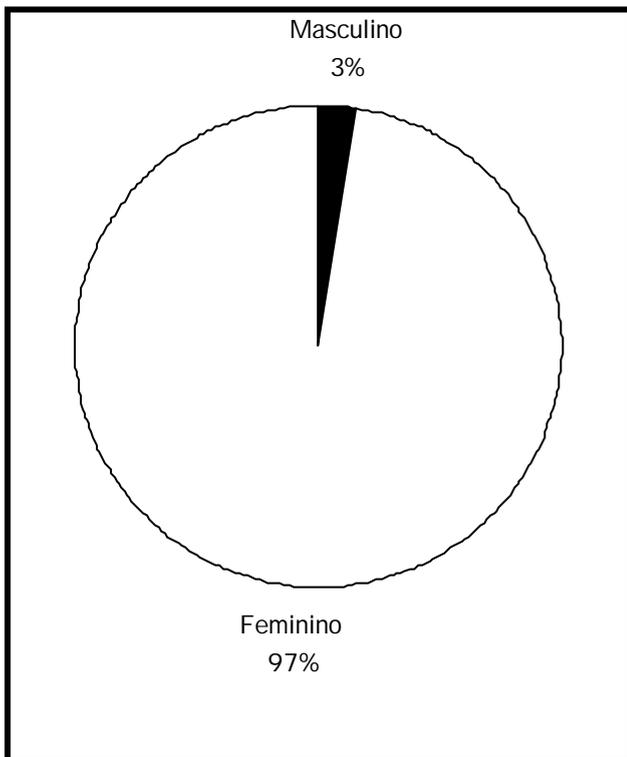
Introdução

O Síndrome de Sjögren (SSj) é uma entidade caracterizada por um compromisso de glândulas exócrinas. A hiposecreção resultante condiciona um Síndrome Seco (SS) e suas manifestações clínicas. É também característica uma hipergamaglobulinemia por produção exagerada de anticorpos, não funcionais¹.

A biópsia de glândula salivar acessória (BGSA) tem sido considerada um exame fulcral na avaliação diagnóstica desta doença. Para isso contribuem os valores de sensibilidade (96%) e especificidade (100%) que lhe são atribuídos¹, quando consideramos um padrão histológico correspondente ao estadio 3 ou 4 da classificação de Chisholm e Manson². No entanto, estudos mais recentes têm encontrado valores inferiores de sensibilidade³. Também a especificidade deste exame complementar tem sido questionada, visto terem sido encontrados infiltrados linfocitários focais das glândulas salivares acessórias em estudos necrópicos de indivíduos sem SSj diagnosticado antemortem^{4,5}.

Os critérios de classificação de SSj, que adoptámos neste trabalho, foram recentemente propostos⁶ e validados³. Nestes critérios, o resultado da BGSA deixou de ser obrigatório para o diagnóstico. Ainda assim, continuou a verificar-se ser este exame o mais preciso, se isolado³.

Perante estes factos, achámos relevante avaliar na população de doentes seguidos na nossa Unidade, com o diagnóstico clínico de SS:

Figura 1

Distribuição por sexo.

- 1- o resultado histológico das BGSA efectuadas;
- 2- a importância desse resultado para o cumprimento ou não dos critérios de classificação de SSj;
- 3- a sensibilidade da BGSA.

Metodologia

Neste estudo retrospectivo, foram revistos os 78 processos dos doentes com SS, primário ou associado, seguidos na nossa Unidade. Consideramos que o doente tinha SS sempre que possuía diagnóstico clínico de SSj, independentemente dos critérios utilizados para esse diagnóstico. Analisamos o registo de cada um dos critérios de classificação de SSj, o resultado histológico da BGSA e a importância desse resultado para a classificação do doente.

Resultados

Foram obtidos 78 processos de doentes com SS. Dois doentes eram do sexo masculino, sendo os restantes 76 (97,4%) do sexo feminino (Fig. 1). A idade média de diagnóstico foi de 57,3 anos (21-84 anos) (Fig. 2). O SS era associado em 11 doentes (14,1%): morfeia (3 casos), dermatomiosite (2 casos), artrite reumatóide (2 casos), cirrose biliar primária (2 casos), doença de Graves (1 caso) e um

doente tinha, simultaneamente, policitemia vera e tiroidite de Hashimoto (Fig. 3).

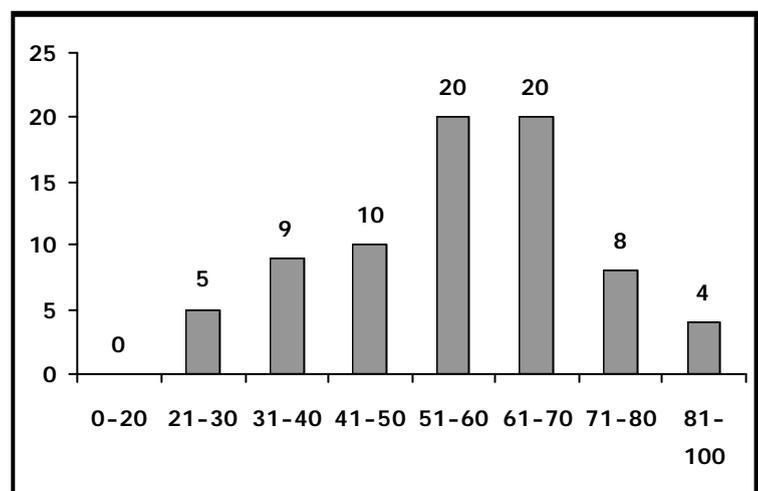
Nesta população, 32 doentes (41%) tinham critérios de classificação de SSj. Não preenchiam estes critérios 43 doentes e outros 3 doentes apresentavam critérios que impediam a sua classificação como SSj: uso de antidepressivos (2 doentes) e linfoma pré-existente (1 doente) (Fig. 4).

Foi obtido resultado histológico de BGSA efectuada em 56 doentes (71,8%) (Fig. 5). De acordo com a classificação de Chisholm e Manson, 4% foram classificados como grau 0, 11% como grau 1, 29% como grau 2, 31% como grau 3 e 25% como grau 4. Tendo em conta que se considera critério de classificação de SSj apenas um grau 3 ou 4, verificamos que tal sucedeu em 56% das BGSA efectuadas.

Dos doentes submetidos a BGSA, 14 (25%) já tinham critérios de classificação para SSj, independentemente do resultado desse exame. Simultaneamente, 17 doentes (30,4%) tinham 2 ou menos critérios de classificação, pelo que não foram classificados como SSj, mesmo quando o resultado histológico foi positivo. Os restantes 25 doentes (44,6%) tinham 3 critérios de classificação antes da realização da BGSA, pelo que do resultado desta dependeu a sua classificação (ou não) como SSj (Fig. 6).

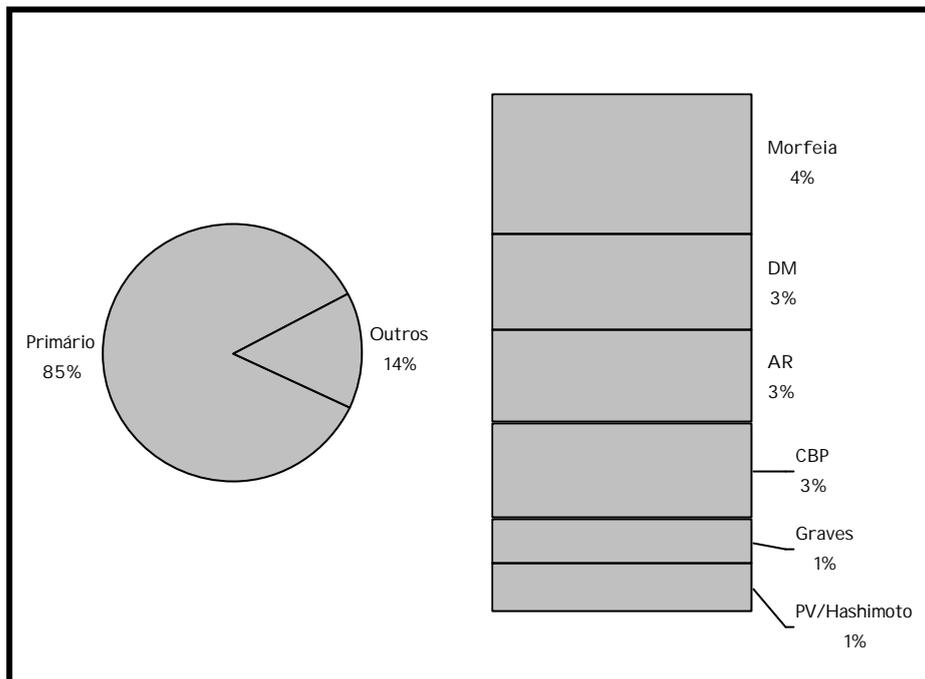
Considerando apenas os 28 doentes com critérios de classificação para SSj e que realizaram BGSA, esta foi positiva (grau 3 ou 4 de Chisholm e Manson) em 23 (82,1%). Sendo assim, a sensibilidade da BGSA para SSj na nossa população foi de 82,1%.

Dos doentes com SS, mas sem critérios de classificação de SSj, 28 realizaram BGSA. Destas, 20 foram negativas e 8 foram classificadas como grau 3 ou 4 de Chisholm e Manson.

Figura 2

Distribuição por idades.

Figura 3



S. Seco primário e associado.

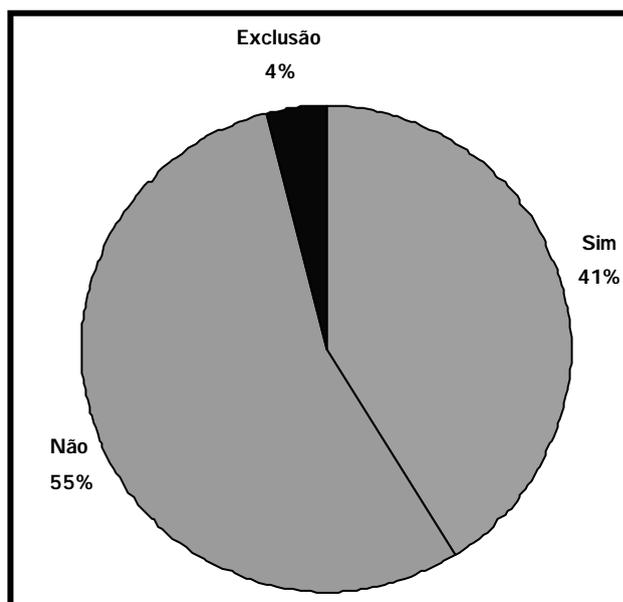
Discussão

Os doentes com SSj são geralmente do sexo feminino, em 89-95% dos casos^{7,8,9}, sendo os nossos resultados concordantes (97,4% do sexo feminino). Num estudo de 62 doentes, a idade de diagnóstico variou entre os 2 e os 83 anos, com uma média de 43,8 anos⁷. Nos nossos doentes, a idade de diagnóstico foi algo superior (57,3 anos, com extremos dos 21 aos 84 anos). Isto poderá derivar do facto da nossa Unidade não incluir idades pediátricas, embora não possamos excluir um início mais tardio da sintomatologia ou do recurso aos cuidados médicos, por parte dos nossos doentes.

Na nossa população de doentes, 41% tinha registo de, pelo menos, 4 dos critérios europeus de classificação de SSj. Não foi objectivo do nosso estudo verificar a razão da ausência de mais critérios nos restantes doentes (registo incompleto, erro diagnóstico, impossibilidade de realização dos exames complementares necessários). Para além disso, os critérios de classificação não têm como objectivo serem critérios de diagnóstico, mas apenas de permitirem estudos e comparações multicêntricas. Pensamos que, perante o doente e a necessidade de fazer opções terapêuticas ou de investigação diagnóstica, permanece essencial o diagnóstico clínico e o bom senso. De referir ainda que um número significativo destes doentes tinham um diagnóstico de S. de Sjögren antes de 1993, ano da proposta dos critérios de classificação actuais.

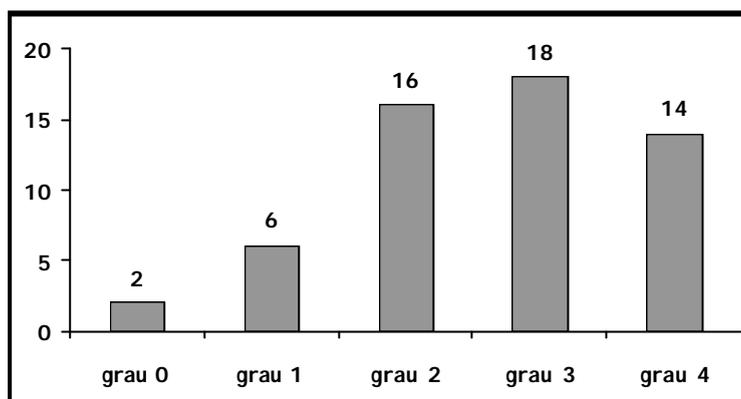
Se, previamente à adopção destes critérios, a sensibilidade e especificidade de um estadio 3 ou 4 de Chisholm e Manson na BGSA eram avaliadas em 96-100% e 100%¹, no estudo em que estes critérios foram validados³ esses valo-

Figura 4



Critérios de classificação de SSj.

Figura 5



Resultados das biópsias de glândula salivar acessória, efectuadas de acordo com a classificação de Chisholm e Manson (n=56).

res foram de 87,3% e 90,3%. No nosso estudo, a sensibilidade encontrada foi de 82,1%, para o padrão histológico já referido. Não foi possível avaliarmos com correcção a especificidade do teste, visto não termos amostra de doentes sem doença submetidos a BGSA. No entanto, dois factos levantam-nos algumas dúvidas em relação aos valores de especificidade já referidos.

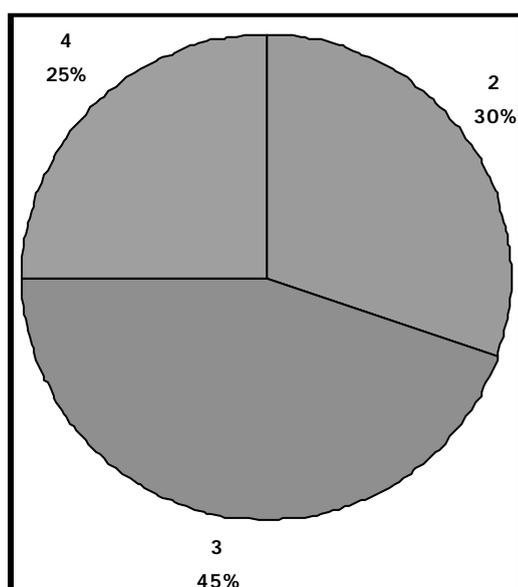
Em primeiro lugar, e partindo do princípio de que os critérios de classificação são fiáveis (sensibilidade de 97,5%³), poderemos classificar os 28 doentes submetidos a BGSA e apenas com SS, mas sem critérios de classificação de SSj, como não tendo a doença. Como o resultado da BGSA foi negativo em 20 destes doentes, o valor de especificidade assim obtido é de 67,9%, bem inferior ao de

Vitali, que é de 90,3%³. Em segundo lugar, mesmo sendo questionável a classificação destes 28 doentes como “sem doença”, visto terem SS, permanece o facto de 8 destes doentes, sem critérios clínicos de classificação para SSj, terem a BGSA positiva, o que dificilmente é compatível com os valores de 90-100% de especificidade referidos^{1,3}.

Em resumo, parece-nos que estes dados sugerem que, ou os critérios de classificação, na nossa população, não são tão fiáveis quanto é referido (sensibilidade de 97,5% e especificidade de 94,2%)³, ou a BGSA não tem uma especificidade tão elevada como se supõe.

Como referimos anteriormente, muitos destes doentes tiveram o diagnóstico de S. de Sjögren antes da existência dos actuais critérios de classificação. Pensamos que esta será uma das razões pela qual apenas em 44,6% dos doentes, a BGSA foi um exame necessário para o cumprimento (ou não) dos critérios de classificação, visto terem 3 critérios antes da sua realização. Dos restantes doentes submetidos a BGSA, esta terá sido eventualmente desnecessária por excesso em 25% (visto já cumprirem os critérios antes da sua realização) e desnecessária por defeito em 30,4% (que apenas tinham 2 critérios antes da sua execução). Estes dados sugerem a possibilidade da implementação dos critérios de classificação poder diminuir o número de BGSA actualmente realizadas. No entanto, e no seguimento das limitações já anteriormente apontadas aos critérios de classificação, consideramos possível que um doente tenha apenas 2 destes critérios, mas que, perante outros dados clínicos, o médico que o assiste considere relevante a BGSA e que possa fazer depender do resultado desta a atitude perante o doente. De igual modo, também um doente com 4 critérios de classificação poderá ter outros sinais ou sintomas não atribuíveis a SSj, de tal forma que uma BGSA possa ser considerada relevante nesse contexto.

Figura 6



Critérios de classificação antes da biópsia de glândula salivar acessória (n=56).

Conclusão

Respondendo aos objectivos do nosso trabalho, concluímos que:

1- a BGSA teve uma sensibilidade de 82,1% para o SSj, quando considerado o estadio 3 ou 4 de Chisholm e Manson;

2- é possível que a sua especificidade seja inferior à referida na literatura;

3- em 44,6% dos doentes, o resultado da BGSA foi determinante para o cumprimento (ou não) dos critérios de classificação.

Agradecimentos

À Dra. Ana Afonso, do Serviço de Anatomia Patológica do Hospital de Curry Cabral, pelo apoio prestado na classificação histológica das lâminas das biopsias efectuadas.

À Dra. Cândida Fernandes, do Serviço de Dermatologia do Hospital de Curry Cabral, pela execução da grande maioria das BGSA.

Bibliografia

1. Kahn MF, Peltier AP, Meyer O, Piette JC. Les maladies systémiques. Flammarion, Paris. 1995.
2. Chisholm DM, Manson D. Labial salivary gland biopsy in Sjögren's syndrome. J Clin Path 1968; 21: 656.
3. Vitali C, Bombardieri S, Moutsopoulos HM et al. 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: 116-121.
4. Scott J. Qualitative and quantitative observations on the histology of human labial salivary glands obtained postmortem. J Biol Buccale 1980; 8: 187-200.
5. Takeda Y, Komory A. Focal lymphocytic infiltration in the human labial salivary glands: a postmortem study. J Oral Pathol 1986; 15: 83-86.
6. Vitali C, Bombardieri S, Moutsopoulos HM et al. Preliminary criteria for the classification of Sjögren's syndrome. Results of an EEC prospective concerted action. Arthritis Rheum 1993; 36: 340-347.
7. Bloch KJ, Buchanan WW, Wohl MJ et al. Sjögren's syndrome. A clinical, pathological and serological study of sixty two cases. Medicine (Baltimore), 1965; 44: 187.
8. Shearn MA. Sjögren's syndrome. Philadelphia, Saunders, 1971.
9. Whaley K, Williamson J, Christol DM et al. Sjögren's syndrome. I. Sicca components. Quart J Med 1973; 42: 279.